

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964

THÈSE

N° 766

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Claude TRIPLET

né le 24 février 1936 à Amiens

Externe des Hôpitaux

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS D'UN NOUVEAU PRODUIT

D'ACTION VITAMINIQUE P

Président :

M. CONTE

Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Claude TRIPLET

né le 24 février 1936 à Amiens

Externe des Hôpitaux

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS D'UN NOUVEAU PRODUIT

D'ACTION VITAMINIQUE P

Président :

M. CONTE

Professeur

EDITIONS A.G.E.M.P. - 8 RUE DANTE - PARIS V°



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Gaston CORDIER.
 1^{er} ASSESSEUR Daniel BARGETON
 2^e ASSESSEUR Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DOGNON (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DJOURNO (A.)
Chimie pathologique	BERNARD (J.)
Embryologie	SCHAPIRA (G.)
Gérontologie expérimentale	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	JOANNON (P.)
Hygiène et médecine préventive	GIROUD (A.)
Médecine du Travail	BOYER (J.)
Médecine légale	DESOILLE (H.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	DEROBERT (L.)
Parasitologie	FASQUELLE (R.)
Pathologie chirurgicale	BRUMPT (L.-G.)
Pathologie exotique	LAURENCE (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	N...
Pathologie médicale	MERKLEN (F.-P.)
— —	LAROCHE (Cl.)
Pathologie respiratoire	BRICAIRE (H.)
Pathologie et thérapeutique générales	TURIAF (J.)
Pharmacologie	DEPARIS (M.)
Physiologie	CHEYMOL (J.)
— —	BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricales	PARROT (J.)
Radiologie médicale	LEPAGE (F.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	DESGREZ (H.)
Thérapeutique	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique appliquée	CONTE (M.)
	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.)
Biologie médicale	{ POLONOVSKI (J.)
Pharmacologie	{ BOURLIÈRE (F.)
Physiologie	{ LÉVY (M ^{lle} J.)
Physique médicale	{ DEJOURS (P.)
Radiologie médicale	{ KELLERSHOHN (L.)
	{ GOUGEROT (L.)
	{ FISCHGOLD (H.)

2^o CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Broussais	LENÈGRE (J.)
	Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)		DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DEROT (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		DAVID (M.)
	Baudelocque	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Foch (Suresnes)	LACOMME (M.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		MERGER (R.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		VARANGOT (J.)
— (Cochin)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		OFFRET (G.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		AUBRY (M.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)		N...
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		BERNARD (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		MICHAUX (L.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)		COSTE (F.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		ROUX (M.)
Clinique toxicologique		LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)		GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique		ABOULKER (P.)
Sémiologie médicale		PADOVANI (P.)
Sémiologie et clinique chirurgicales		DOWART (A.)
Sémiologie traumatique et orthopédique		POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)		JUDET (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		COUVELAIRE (R.)
		N...

b) Professeurs à titre personnel :

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	LAMBLING (A.)
Médecine	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phthisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie	DELSARRE (F.)

MM.

Pathologie chirurgicale . . .

BARCAT (J.)
BINET (J.-P.)
BLONDEAU (Ph.)
CERBONNET (G.)
CHATELIN (C.-L.)
DAUTRY (P.)
DEMIRLEAU
DUBOST (Cl.)
FAUREL (J.)
FLABEAU (F.)
GALEY (J.-J.)
GARBUY (M.)
GARNIER (H.)
GAUDART-d'ALLAINES
(Cl. de)
GERMAIN (A.)
LATASTE (J.)
LOYGUE (J.)
MAILLARD (J.-N.)
MERCADIER (M.)
NATALI (J.)
PELLERIN (D.)
PERROTIN (J.)
PREMONT (M.)
ROBERT (H.)
THOMERET (G.)
VAYSSE (J.)

Pathologie exotique. . . .

SCHNEIDER (J.)

Pathologie expérimentale

BERTHAUX (P.)
COTTENOT (Fr.)
LEPER (J.) Pr. s. ch.
MAURICE (J.)
MIKOL (Cl.)
PAUPE (J.-R.)

Pathologie médicale. . . .

ACAR (J.)
AUQUIER (L.)
AUSSANNAIRE (M.)
BEAUMONT (J.-L.)
BERNIER (J.-J.)
BOUVIER (J.)
BOUVRAIN (Y.)
BRISAUD (H.)
BROCARD (H.)
BUGE (A.)
CANIVET (J.)
CARLOTTI (J.)
CATINAT (J.)
CHRÉTIEN (J.)
CLOAREG (M.)
COBLENTZ (B.)
CONTAMIN (F.)
COURY (G.)
DEBRAY (J.)
ÉTIENNE (J.-P.)
FREZAL (J.)
FRITEL (D.)
FUNCK-BRENTANO (J.-L.)
GRIVAUX (M.)
HAZARD (J.)
HENNEQUET (A.)
HIMBERT (J.)
NOUSSET (E.)
LAGRUE (G.)
LESOBRE (R.)
LEVEQUE (B.)
MACREZ (G.)
MOREAU (L.)
NENNA (A.)
NICK (J.)
POULET (J.)
ROYER (P.)
TCHERDAKOFF (Ph.)
THIBAUT (Ph.)
TOURNEUR (R.)
VILLIAUMEY (J.)
WOLFROMM (R.)

MM.

Pédiatrie-Puériculture. . . .

ALAGILLE (D.)
ALISON (J.)
CANLORBE (P.)
GORIN (R.)
LAFOURCADE (J.)
LEPERCQ (G.)
LESTRADET (H.)
MALLET (R.)
MANDE (K.)
MINKOWSKY (A.)
MOZZICONACCI (P.)
POLONOVSKI (C.)
REY (J.)
RIBIERRE (M.)
ROSSIER (A.)
VIALATTE (J.)

Pharmacologie.

BOISSIER (J.)
LECHAT (P.)

Physiologie

BARRES (G.)
DURAND (J.)
GIRARD (Fr.) m. conf.
HUGELIN (A.)
LAURENT (D.)
SCHERRER (J.)
Pr. s. ch.
VASSEUR (B.)

Physique médicale

CHANTEUR (J.)
COURSAGET (J.)
GREMY (F.) m. conf.
MILHAUD (G.)
PAGÈS (J.-Cl.)
PELLERIN (P.)
ROUCAYROL (J.-C.)
Pr. s. ch.
TUBIANA (M.) m. conf.

Pneumo phthisiologie. . . .

DEGROIX (G.)
ISRAËL (L.)
MEYER (A.)
RENAULT (P.)
SORS (Ch.)

Psychiatrie infantile. . . .

DENIKER (P.)
DUCHE (D.)
FLAVIGNY (H.)

Radiologie médicale. . . .

DUBOST (J.)
LEFEBVRE (J.)
MICHEL (J.-R.)

Rhumatologie

MASSIAS (P.)

Stomatologie.

CAUHEPE (J.)
CERNEA (P.)
CHAPUT (M^{me} A.)
m. s. agr.
CREPY (Cl.)
FLEURY (R.)
GRELLET (M.)

Thérapeutique

CHASSAGNE (P.)
FOUET (P.)
LABET (R.)
MARCHE (J.)

Urologie

AUVERT (J.)
MOULONGUET (A.)
QUENU (L.)

II. -- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	} CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) HUREAU (J.)
Anatomie pathologique	} GAUTHIER-VILLARS (M^{lle} P.), pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	} N. du BOUCHET (M^{me}) KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	} BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) DAGUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	} BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) pr. s. ch. CORNILLON (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) JEROME (H.) KRUH (J.) LEGRAND (J.-Cl.) NORDMANN (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Biologie médicale	} BENHAMOU (J.-P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.) pr. s. ch.
Carcinologie	} BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)
Dermato-Syphiligraphie	} CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINE (R.)
Electro-Radiologie	} HEITZ (F.) m. conf. LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	ROUX (Ch.)
Hématologie	} BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	} COUJARD (R.), pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M.) RACADOT (J.) SCHRAMM (B.)

	MM.
Hydrologie	} BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	} BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M^{me} L.) ROUSSEL (A.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	} DUPONT (V.) LISSAC (J.) RAPIN (M.)
Maladies métaboliques	} ANTOINE (B.) CROSNIER (J.) RICHT (G.) SEBAOUN (J.)
Médecine légale	} BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neuro-Psychiatrie	} CAMBIER (J.) CATHALA (H.) ESCOUROLLE (R.) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J.) LEREBOLLETT (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.)
Obstétrique	} GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) LEWIN (D.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TCHOBROUTSKY (M^{me} C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	} AUVERT (M^{me} B.) BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) FONTAINE (M^{me} M.) SARAUX (H.)
Orthopédie	} DUPARC (J.) MAURER (P.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	} DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGENT (H.)
Parasitologie	} GOLVAN (Y.) HO THI SANG (M^{lle}) LAPIERRE (J.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.)
Clinique chirurgicale . . .	VERNE (J.-M.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale.	{ RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique psychiatrique. . .	BARUK (H.)
Clinique obstétricale . . .	{ GRASSET (J.) MAYER (M.) MORIN (P.)	Clinique urologique . . .	KUSS (R.)

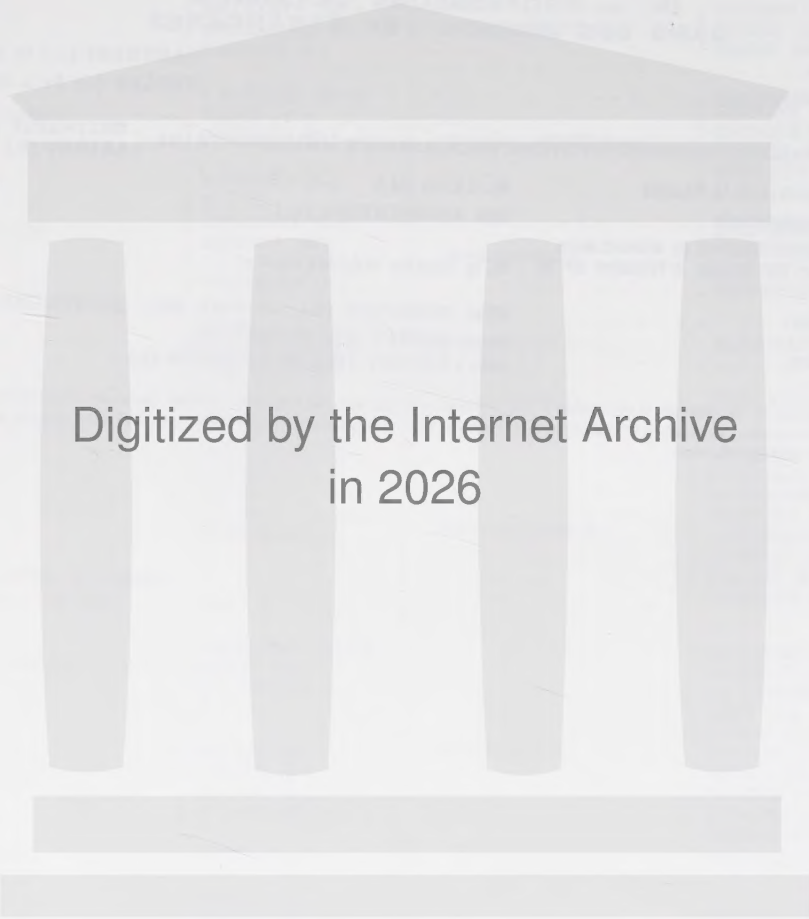
IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie.	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE { BOLTANSKI (E.) LAUNAY (G.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	{ M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
Bibliothécaires.	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A ma Femme,

avec toute ma tendresse.

A Monsieur le Professeur CONTE

Médecin des Hôpitaux,
Professeur de Thérapeutique à la Faculté de
Médecine de Paris,

qui a bien voulu me faire l'honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse

Respectueusement.

A Monsieur le Docteur DOREAU

a qui nous devons ce travail, en témoignage de reconnaissance pour ses précieux conseils et son aide amicale.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de toute notre gratitude.

A Mes Maîtres d'Externat :

Monsieur le Professeur Agrégé M. CACHIN

Monsieur le Docteur SALLET

Monsieur le Docteur MIALARET

Monsieur le Docteur BUSSON

Monsieur le Docteur G. MORIN

Monsieur le Professeur DENOIX

Monsieur le Professeur Honoraire GERARD-MARCHANT

PLAN

- Chapitre I :

REVUE GENERALE A PROPOS DES CAPILLAIRES SANGUINS

- Chapitre II

LES VITAMINES P

- Chapitre III :

CHIMIE, PHARMACOLOGIE, TOXICOLOGIE DU L. 2197 ou
ETHYL 2 HYDROXY 4 BENZOYL 3 BENZOFURANNE

- Chapitre IV -

EXPERIMENTATION CLINIQUE DU PRODUIT

- Chapitre V :

LA FRAGILITE CAPILLAIRE EN PATHOLOGIE HUMAINE :

- Générale,
- Digestive

CONCLUSIONS

oOo

INTRODUCTION

L'apparition de pétéchies au cours de maladies infectieuses ou hémorragipares est bien connue des cliniciens : le signe du lacet fut longtemps la seule expression de cette fragilité capillaire, puis des perfectionnements et des techniques nouvelles furent successivement proposés pour permettre une véritable mesure de cette propriété fondamentale des vaisseaux capillaires.

Après avoir passé en revue l'anatomie et la physiologie des capillaires et, d'une manière plus extensive de cet ensemble de petits vaisseaux sanguins qui forme la microcirculation, nous ferons le point des connaissances actuelles sur la "vitamine P", dont l'histoire est liée précisément à celle de la mesure de la résistance capillaire en clinique : cette vitamine P a pour effet de renforcer la résistance capillaire et de diminuer la perméabilité capillaire; mais son existence même est controversée par certains auteurs du fait notamment de la multiplicité des substances isolées exerçant les propriétés identiques. A ce propos, nous aurons l'occasion d'apprécier le pouvoir vitaminique P d'un nouveau produit de synthèse : l'Ethyl 2 hydroxy 4 benzoyl 3 benzofuranne (ou L. 2197), en considérant son analyse chimique, pharmacologique, et toxicologique, et son essai en clinique humaine.

Nous serons ensuite amenés à poser les indications thérapeutiques d'un tel médicament, en étudiant la fragilité capillaire en pathologie humaine, et plus précisément en pathologie digestive, dans le syndrome hémorragique et oedémateux du cirrhotique, au cours de certaines hémorragies digestives, et en pathologie hémorroïdaire.

REVUE GENERALE A PROPOS
DES CAPILLAIRES SANGUINS

A - INTRODUCTION - GENERALITES

B - ETUDE ANATOMIQUE

- 1 - Structure du tube capillaire
- 2 - Etude topographique : "l'Unité fonctionnelle"

C - PHYSIOLOGIE

- 1 - Vasomotricité
- 2 - Perméabilité capillaire :
 - a) - Généralités
 - b) - Moyens d'étude
 - c) - Résultats : mécanismes de la perméabilité capillaire
- 3 - Résistance capillaire :
 - a) - Définition - Généralités
 - b) - Technique d'étude
 - c) - Résultats. Variations physiologiques
 - d) - Signification de la résistance capillaire
 - e) - Question non résolue des rapports entre perméabilité capillaire et résistance capillaire.

A - GENERALITES

Les capillaires sanguins occupent une place prépondérante dans le système circulatoire et même pourrait-on dire, la première si on s'en rapporte à leur étendue considérable estimée par KROGH à 6300 mètres carrés chez l'homme.

BOYD a pu noter : "On s'est pendant longtemps trop préoccupés du coeur et des vaisseaux sanguins, artères et veines, sans réaliser que leur seule fonction se résumait à maintenir un débit sanguin approprié dans le système capillaire, ou, précisément s'accomplit la fonction essentielle du système circulatoire, par les échanges constants entre les liquides organiques et l'extérieur".

L'intérêt de l'exploration et de la meilleure connaissance du système capillaire n'est pas à démontrer et de nombreux chercheurs en ont fait l'objet de leurs travaux, mais il persiste actuellement de multiples inconnues sur la physiologie du tube capillaire, et, d'une façon plus générale, de cet ensemble de petits vaisseaux qui constitue la microcirculation.

B - ETUDE ANATOMIQUE

1 - Structure du tube capillaire

"Classiquement", on distingue plusieurs couches, de la lumière du vaisseau vers la périphérie :

- a) Couche protéique d'absorption déposée à la surface du capillaire.
- b) Couche de cellules endothéliales proprement dites, d'épaisseur variable (0,05 à 0,1 micron) soudées par un ciment intercellulaire qu'elles sécrètent. Il y aurait des pores (environ 6 millimicrons de diamètre) au travers desquels s'effectueraient les échanges entre sang et tissu.
- c) Une gaine conjonctive avec réseau de réticuline.

D'après des travaux récents, surtout grâce au microscope électronique, des modifications ont été apportées à cette conception :

a) La couche de cellules endothéliales :

Elle serait constituée non pas de cellules soudées mais de cellules accolées ou même se chevauchant les unes les autres: la tendance des cellules endothéliales à s'écarter l'une de l'autre serait un des facteurs pouvant expliquer une augmentation de la perméabilité de la barrière capillaire.

- L'existence du ciment intercellulaire est contestée par des auteurs comme STEHLINS et FLOREY, alors que d'autres (MAJMO et PALADE) ont remis en faveur cette hypothèse en montrant que certaines particules colloïdales traversent la barrière capillaire par des voies intercellulaires à la suite de lésions provoquées par l'histamine et la 5-hydroxy-tryptamine.

- Les pores n'ont pu être objectivées de façon certaine que dans les cellules endothéliales des capillaires rénaux.

b) Une membrane basale double extérieurement la couche endothéliale du capillaire, mais n'y adhère pas : elle est formée de mucopolysaccharides et épaisse de 0,1 micron environ.

- Un espace sous-endothélial (0,02 micron à 0,05 micron d'épaisseur) sépare cette membrane de la couche endothéliale.

c) Un réseau de fibrilles collagènes double extérieurement la basale : elle a pour origine la trame conjonctive environnant le capillaire. Et entre la basale et ce réseau de fibrilles existe un espace conjonctif péri-capillaire.

2 - Etude topographique

Le tube capillaire fait partie d'un ensemble plus complexe de petits vaisseaux microscopiques bien étudié par CHAMBERS et ZWEIFACH dont les travaux ont abouti à la notion "d'unité fonctionnelle". Entre l'artériole afférente et la veinule efférente, il n'y a pas que le tube capillaire proprement dit : le sang a plusieurs possibilités de passage pour se rendre de l'une vers l'autre :

a) Il y a une voie de passage principale : c'est le canal axial (ou canal de jonction, ou encore canal préférentiel) :

- avec une partie initiale proche de l'artériole et de structure comparable puisqu'elle est entourée d'une gaine contractile : c'est la métartériole.

- plus on s'éloigne de l'abouchement de la métartériole, plus le canal de jonction s'appauvrit en fibres musculaires et la partie terminale a une structure presque uniquement endothéliale et conjonctive.

- Des ramifications partent de ce canal axial, en aval de la métartériole : ce sont les précapillaires qui possèdent un sphincter musculaire, au delà, ce sont les capillaires proprement dits qui se terminent dans l'extrémité distale du canal de jonction en formant ainsi des anses.

b) Des anastomoses directes existent aussi entre artérioles et veinules : ce sont les canaux de Sucquet qui possèdent une tunique musculaire et les glomérulo neuro myo artériels de Masson, anastomoses particulières à plusieurs branches, avec paroi musculaire et nombreuses fibres nerveuses formant plexus.

Donc, à côté du tube capillaire lui même, existent des vaisseaux à paroi musculaire, contractiles, qui peuvent faire varier les conditions hémodynamiques de la circulation sanguine locale. Par le jeu des fibres musculaires et des sphincters, une partie du sang sera dirigée, soit, dans le circuit métabolique, dans les anses capillaires, soit dans le circuit de dérivation : canal de jonction ou anastomoses directes. D'autre part, la terminaison veineuse du capillaire ne comportant pas de sphincter musculaire, on se rend compte que la stase veineuse et l'hyperpression veineuse pourront influencer la circulation intra-capillaire, perturber la perméabilité capillaire et provoquer de l'oedème. Le capillaire est mieux protégé contre les troubles de la circulation artérielle.

Dans le cadre de cette microcirculation, on peut faire entrer la veinule : on sait depuis longtemps que les veinules sont bien plus fragiles que les capillaires eux mêmes. Les phénomènes comme la diapédèse des leucocytes, la formation des pétéchies, le passage des colorants à travers la paroi vasculaire s'observent plus facilement et sont plus sévères dans les veinules. Il est possible que les caractéristiques particulières de la veinule du point de vue anatomique répondent de ce fait : en effet d'une part, il existe un espace périvasculaire bien défini entre l'endothélium et la membrane basale, aisément visible au microscope ordinaire, d'autre part, au microscope électronique, la membrane basale des veinules s'est montrée constituée de deux éléments qui semblent facilement déhiscent : une couche très mince ayant des attaches étroites avec les cellules endothéliales et une couche connective plus épaisse. La faiblesse des liens de l'endothélium avec la membrane basale peut donc être responsable de la facilité avec laquelle la barrière veineuse est endommagée (ZWEIFACH).

L'expérience simple suivante est à cet égard démonstrative : si on injecte par voie intraveineuse du bleu d'Evans, celui-ci ne traverse pas la barrière vasculaire normale en quantité suffisante pour être visible autour des micro-vaisseaux, il faut traumatiser les tissus pour le voir apparaître. Il suffit d'un trauma léger au niveau de la veinule pour que ce phénomène survienne, alors que ce

même trauma devra être répété au niveau de l'anse capillaire elle-même. Cette fragilité plus grande de la veinule se vérifie d'autre part après héparinisation : des pétéchies apparaissent alors dans les capillaires et les veinules, mais le franchissement de la paroi vasculaire, y compris la membrane basale est à son maximum au niveau des veinules.

Les veinules ne sont pas de simples tubes servant à ramener le sang des capillaires vers les veines et le coeur; une importance croissante doit leur être attribuée au fur et à mesure que l'on découvre leurs caractéristiques (LUTZ). Les principales propriétés physiologiques de la veinule sont d'ailleurs comparables à celles du capillaire proprement dit, que nous allons voir maintenant.

C - PHYSIOLOGIE

1 - VASOMOTRICITE

L'étude anatomique et topographique montre bien que la régulation du volume et de la distribution du courant sanguin dans le lit capillaire est subordonné à la constriction intermittente des artérioles terminales, des métartérioles et des sphincters pré-capillaires. Cette vasomotricité n'est pas une propriété du capillaire vrai, cependant, celui-ci est doué d'une sorte de "contractibilité" qui lui permet de faire varier son calibre : ce pourrait d'ailleurs n'être que de simples variations passives de calibre, car le capillaire paraît bien être dépourvu de cellules musculaires.

La vasomotricité intense des autres éléments de l'unité fonctionnelle est évidente à l'observation in vivo au microscope : dans toutes les régions de l'organisme, existent des mouvements alternés de contraction et de relaxation des métartérioles et des pré-capillaires, dont le rythme ne serait anarchique qu'en apparence : c'est la "vasomotion" des auteurs anglo-saxons.

- Les mécanismes de cette vasomotricité restent à élucider :

. les nerfs sympathiques pourraient jouer un rôle régulateur, il pourrait exister des rameaux nerveux autour des différents éléments de l'unité fonctionnelle, continuation des plexus sympathiques des gros vaisseaux sus-jacents ; les glomi, avec leurs plexus de fibres nerveuses participent à ce mécanisme.

. Ou la régulation pourrait jouer in situ par l'intermédiaire de médiateurs hormonaux ou tissulaires comme l'adrénaline, l'acétyl choline, la sérotonine, l'histamine. Expérimentalement, les métartérioles et les sphincters pré-capillaires sont plus sensibles aux médiateurs chimiques que les autres parties de l'arbre vasculaire.

- Un point est certain : c'est l'indépendance de la microcirculation par rapport au tonus vasculaire général. Les méthodes d'étude de la vasomotricité capillaire chez l'homme sont délicates et imprécises : la capillaroscopie, l'étude de la coloration des téguments, comme la pléthysmographie donnent des renseignements plus sur le système circulatoire global que sur la circulation capillaire.

2 - PERMEABILITE CAPILLAIRE

a) - Généralités :

La propriété fondamentale du tube capillaire est d'être un vaisseau perméable, laissant filtrer certaines substances du milieu intérieur vers les tissus et inversement, et permettant ainsi les échanges à travers sa paroi. La théorie de STARLING, basée sur les lois de l'osmose a dominé les théories voulant expliquer les mécanismes de la perméabilité capillaire : dans son ensemble, la paroi capillaire serait donc identifiée à une membrane semi-perméable séparant les liquides plasmatiques des liquides interstitiels.

Les méthodes d'exploration des conditions hémodynamiques intracapillaires, telles les méthodes directes de mesure de pression du sang à l'intérieur des capillaires (méthode de LANDIS), ont étayé la théorie de BAYLISS-STARLING : la pression oncotique des protéines (26 mm de Hg en moyenne) tend à retenir les liquides à l'intérieur du capillaire, et la pression hydrostatique du sang dans les capillaires (12 à 35 mm Hg) tend à chasser les liquides hors de ces capillaires.

Mais les échanges à travers la paroi capillaire ne peuvent être expliqués par un mécanisme unique; d'une part, parce que la barrière capillaire ne possède pas de structure homogène, mais représente plutôt une mosaïque d'éléments différents entrelacés pour former un tube (ZWEIFACH), et parce que les constituants de cette membrane diffèrent selon les tissus et les divers organes étudiés; d'autre part les mécanismes de la perméabilité capillaire ne peuvent être uniques quand on considère la variété des produits et composés physico-chimiques qui peuvent traverser cette paroi vasculaire : l'eau, les ions, les gaz dissous, les protéines, etc....

b) - Les méthodes d'étude et de mesure de la perméabilité capillaire.

Elles sont nombreuses et sont basées :

- soit sur la cinétique de la disparition du sang de colorants injectés dans la circulation,

- soit sur l'analyse des constituants sanguins après stase gra-

duée (LANDIS) les résultats qualitatifs sont ici un peu faussés par le facteur stase et hypertension veineuses provoquées.

- soit sur l'utilisation des isotopes radioactifs : injection intra-veineuse d'un corps traceur non métabolisable, non fixé dans l'organisme, facilement repérable, l'étude de sa disparition hors de la circulation sanguine fournit de véritables clearances capillaires.

c) - Les résultats :

Les résultats de ces explorations confirment en partie l'hypothèse de la semi-perméabilité capillaire qui ne peut cependant expliquer par exemple qu'une certaine quantité de protéines existe dans la lymphe : sérum-albumine, et protéines de poids moléculaire plus élevé (globulines).

- Les mécanismes de la perméabilité capillaire restent donc incertains :

. l'hypothèse originale de STARLING est valable dans une certaine mesure, sur un plan général : les mouvements de l'eau à travers la paroi capillaire dépendent de l'équilibre entre la force hydraulique du sang et la pression osmotique des protéines plasmatiques.

Deux voies anatomiques ont été proposées pour les mouvements massifs de l'eau :

. la substance intercellulaire, hydrophilique et poreuse dont l'existence est contestée par certains auteurs.

. les extensions des cellules endothéliales qui sont fines et ténues et permettent une diffusion rapide.

L'hypothèse intercellulaire de CHAMBERS et ZWEIFACH, selon laquelle le lieu des échanges serait l'espace intercellulaire occupé par le ciment, garde sa valeur d'après les conclusions des expériences de MAJMO et PLADE : et si l'existence du ciment soulève des doutes, il semble que certaines substances traversent la paroi capillaire en passant par l'espace intercellulaire lui même.

- Certaines substances solubles dans les lipides tels que les gaz O_2 et CO_2 franchiraient la paroi capillaire à travers la surface de la cellule elle même.

- La membrane basale est généralement considérée comme la dernière barrière de la paroi capillaire : des expériences montrent en effet que le fer ou l'or colloïdal ne peuvent la traverser : cependant des globules blancs ou rouges, ou des particules colloïdales

peuvent se trouver dans l'espace péri-capillaire. L'efficacité de la membrane basale en tant que structure semi-perméable pourrait dépendre d'une protéine sanguine permettant de boucher les canaux à travers lesquels se feraient les échanges (ZWEIFACH). Expérimentalement en effet, l'injection d'héparine intraveineuse influence la perméabilité capillaire pour les globules rouges et les particules de carbone, qui se retrouvent dans le tissu péri-vasculaire. La protéine sanguine serait la même que celle qui constitue la substance endocapillaire liée au système fibrine plasmine et qui est responsable du caractère non mouillable de la surface limitant intérieurement les vaisseaux. Et à ce propos, des auteurs suggèrent que le système réticulo-endothélial pourrait avoir une fonction héméostatique en ce qui concerne la coagulation intra-vasculaire, soit par la clearance continue de produits qui pourraient recouvrir la surface endothéliale, soit par la production d'un inhibiteur de ce phénomène : le système réticulo-endothélial pourrait donc être considéré comme un des régulateurs de la perméabilité transcapillaire (ZWEIFACH).

- Les vésicules cytoplasmiques observées dans les cellules endothéliales joueraient un rôle dans le transfert de particules colloïdales entre le sang et les tissus, et peut être aussi dans celui de certains complexes lipoprotéiniques et protido-saccharidiques (FARQUHAR M.G., WISSIG S.G., et PALADE G.E.). La vésiculation endothéliale ne représenterait que la manifestation de la phagocytose, plus ou moins intense selon les conditions, par exemple après une lésion ou une réaction antigène-anticorps.

En résumé et schématiquement :

- La traversée de la couche endothéliale se ferait en partie au travers de la cellule elle même, ce serait un phénomène actif dont le mécanisme est controversé.

- La membrane basale pourrait être considérée comme le siège de la perméabilité passive (type membrane semi-perméable).

- La membrane basale et le réseau de fibrilles collagènes pourraient être responsables de la résistance du tube capillaire.

3 - RESISTANCE CAPILLAIRE

a) - Généralités

La résistance capillaire est la propriété de la paroi capillaire de résister à la pression intravasculaire.

Dans certaines conditions pathologiques, la paroi capillaire ne peut résister à la pression hydrostatique et se rompt, provoquant une micro-hémorragie dans le tissu avoisinant : la pétéchie, visible cliniquement représente le stade ultime de cette hémorragie punctiforme.

Dans certaines maladies infectieuses (comme la scarlatine), ou hémorragipares (comme le scorbut), l'apparition spontanée de pétéchies est bien connue et constitue même un des signes classiques de ces maladies. La résistance capillaire y est donc abaissée : il y a fragilité capillaire.

Mais il existe parfois des lésions pétéchiques trop petites pour être perceptibles et elles témoignent cependant aussi d'une atteinte du capillaire. On a donc cherché à faire apparaître ces pétéchies artificiellement pour avoir une idée de grandeur de cette résistance des capillaires.

b) - Technique d'étude. Mesure de la résistance capillaire en clinique.

Les premiers essais de mesure de la résistance capillaire remontent au début du siècle, ou HECHT eut l'idée d'appliquer une succion de la peau pour la rechercher.

- RUMPEL et LEEDE utilisèrent peu après un garrot pour rechercher la fragilité capillaire des sujets suspects de scarlatine.

- en 1911, WEIL et CHALIER décrivent leur signe du lacet perfectionné par HESS et FISCH en 1914. Mais ce n'était là qu'une méthode approximative, malgré la technique plus précise de ROSKAM qui utilisait un sphygmomètre gonflé à une pression égale à la moitié de la somme des pressions maxima et minima.

- BORBELY (1930) et GOETHLIN décrivent alors deux procédés vraiment quantitatifs, qui ont reçu depuis des perfectionnements mais qui demeurent les deux méthodes employées actuellement : elles sont liées historiquement à l'étude de la vitamine P et de nombreux auteurs ont attaché leurs noms à ces travaux : SZENT GYORGYI, LAVOLLAY, PARROT J.L., GALMICHE, KUCHMEISTER, KNOLL, etc....

1 - Méthode par compression de GOETHLIN

- Principe : l'agent de rupture des capillaires est une élévation de pression créée à l'intérieur du capillaire par un brassard appliqué sur le membre à explorer, et servant d'obstacle à la circulation de retour. Connaissant la valeur de la contrepression exercée et le temps de son application, on détermine la résistance capillaire d'après l'apparition de pétéchies en aval de la compression dans un territoire déterminé.

- Appréciation : cette méthode est critiquable par l'hyperhémie créée, qui rend parfois difficile la mesure des pétéchies, par la stase veineuse qu'elle provoque et qui modifie ainsi les conditions physiologiques, et par le fait qu'elle ne peut s'appliquer qu'aux membres.

2 - Méthode par dépression de BORBELY :

- Principe : la rupture des capillaires est obtenue par la dépression qu'exerce sur la peau une petite ventouse de verre reliée à la fois à une source de vide et à un manomètre à mercure, et appliquée pendant un temps donné et fixe. La résistance capillaire est mesurée par la plus petite dépression qui, exercée pendant une minute, est suffisante pour rompre la paroi des capillaires cutanés et faire apparaître des pétéchie.

- Appréciation : la majorité des auteurs accorde la préférence aux méthodes d'aspiration type BORBELY; GALMICHE rappelle que, ce qui compte et seul importe, ce ne sont pas les valeurs absolues et isolées, mais les valeurs relatives et répétées en série. Car on peut alors supposer que les différents facteurs accessoires susceptibles d'influer sur le chiffre de la résistance capillaire ne changent pas ou très peu au cours des mesures faites en série.

Les critiques que l'on peut adresser aux méthodes par compression semblent plus graves que celles qu'encourent les méthodes par dépression(MERLEN) d'autant plus que l'appareillage utilisé dans cette seconde méthode a été simplifié successivement d'une façon importante (TEY, LAVOLLAY, ANGELINI, WYSS, MATTI, KUCHMEISTER et SHARFE, PARROT, KONRAD).

Nous avons utilisé l'angiostermomètre du Professeur PARROT c'est un manomètre gradué indiquant en centimètres de mercure la dépression produite dans une ventouse appliquée sur la peau, par une pompe à main munie d'une bague de blocage éventuel à une dépression donnée pendant l'usage; le fond de la ventouse est constitué par une loupe qui favorise l'observation directe des pétéchie. La recherche du seuil de résistance capillaire se fait par tâtonnement à partir d'une mesure de départ, en la diminuant ou en l'augmentant sur les plaques cutanées voisines.

c) - Résultats :

Dans la région sous claviculaire de l'homme normal, la résistance capillaire oscille aux alentours de 30 cm de mercure.

GALMICHE considère comme normales des résistances capillaires comprises entre 25 et 35 cm de Hg, et réclame des variations importantes pour parler d'anomalies.

Mais il existe des variations physiologiques :

1) - Fluctuations individuelles quotidiennes

Ces modifications sont quelquefois rapides et de très courte durée, et elles laissent supposer ainsi l'intervention de réactions

vaso-motrices cutanées(MERLEN), ou de variations de l'équilibre hormonal :

- histamine pour PARROT, ou adrénaline,
- cortisone pour KRAMAR, MAC GRAW
- somatotrophine pour PARROT, et KRAMAR

2) - Variations selon la température cutanée

La résistance capillaire baisse quand il y a vasodilatation, et augmente quand il y a vasoconstriction.

3) - Variations saisonnières

La R.C. diminue au printemps.

4) - Variations selon l'âge

La R.C. diminuerait avec l'âge.

5) - Variations selon le nyctémère :

La R.C. augmenterait le soir (LESTRADET)

6) - Variations avec l'alimentation, selon les apports en facteurs citrins, vitamine C, etc....

7) - Variations avec le cycle génital :

Légère baisse de la R.C. au début du cycle menstruel.

8) - En cas de stress, la R.C. augmente.

D'autre part, chaque circulation régionale possède ses particularités :

- Structure anatomique particulière des capillaires rénaux,
- pression hydrostatique anormalement basse des sinusoides hépatiques,
- pression tissulaire très élevée au niveau du globe oculaire.

Donc les résultats d'une exploration pratiquée en un point limité de l'organisme ne doivent pas être généralisés à l'ensemble du système capillaire sans prudence. Chaque organe a une fonction particulière et possède son propre dispositif de petits vaisseaux sanguins adaptés à la fonction qu'il doit remplir. Mais, malgré cela, dans l'ensemble, la mesure de la résistance capillaire cutanée permet d'évaluer d'une manière relativement précise la résistance capillaire générale de l'organisme, ou du moins d'en avoir un ordre de grandeur, si

l'on prend ces mesures dans des conditions à peu près identiques chez tous les malades. D'ailleurs, les variations pathologiques sont beaucoup plus importantes que les variations physiologiques.

d) - Signification de la résistance capillaire en clinique humaine.

La survenue de pétéchie peut être due, soit à une élévation trop importante de la pression intra capillaire, soit à un affaiblissement de la paroi, soit à une anomalie du tissu qui entoure le capillaire, soit à l'intrication des divers phénomènes.

Quand les pétéchie sont provoquées par l'application d'une ventouse sur la peau, la cause de l'hémorragie est uniquement la différence de pression entre l'intérieur et l'extérieur du vaisseau : la rupture survient quand cette augmentation de pression dépasse la résistance de la paroi; la dépression correspondante et mesurable, exprimée en cm. de Hg. mesure la résistance capillaire.

En pratique, la résistance capillaire est une résultante de la force mécanique exercée sur la paroi capillaire et d'autres facteurs accessoires, comme la tension tissulaire péri-vasculaire, la viscosité sanguine, l'acidose créée par la stase, etc.... (PARROT et GALMICHE). Cette résultante est relativement stable chez un même individu, ce sont les valeurs relatives et répétées qui comptent et non pas les valeurs absolues et isolées.

e) - Question non résolue des rapports entre la perméabilité capillaire et la résistance capillaire.

Pour certains auteurs, (GALMICHE, KUCHMEISTER, CHAMBERS et ZWEIFACH) les termes "résistance capillaire" et "perméabilité capillaire" représenteraient deux propriétés absolument différentes et indépendantes, gardant chacune leur autonomie entière.

Pour d'autres auteurs (EPPINGER, SCENT, MAC GRAW) il existe une relation étroite entre les deux : ce ne seraient que l'expression habituelle d'un seul et même phénomène traduisant l'activité physiologique de la paroi capillaire.

Une certaine indépendance des deux phénomènes est manifeste, bien que l'évolution de leurs variations soit souvent contemporaine et parallèle. En tous cas, un fait les unit : c'est l'action des facteurs vitaminiques P qui augmentent la résistance capillaire en même temps qu'ils diminuent la perméabilité capillaire, et nous allons analyser maintenant cette action.

LES "VITAMINES P"

ou les facteurs régulateurs des propriétés physiologiques
de la paroi vasculaire

La notion de vitamine P découle de l'étude des manifestations du scorbut et des travaux qui ont abouti à l'isolement de la vitamine C et qui ont fait entrevoir alors, puis découvrir l'existence de ce second facteur antiscorbutique complémentaire de l'acide ascorbique.

En effet, les travaux de SZENT GYORGYI sur les processus d'oxydation cellulaires le conduisirent à étudier les systèmes d'oxydation des végétaux et à isoler un corps qu'il retrouva dans la cortico-surrénale et dont l'activité spécifique anti-scorbutique l'amena à l'identifier à la vitamine C : il lui donne le nom d'acide ascorbique (1932). L'année suivante, la formule de cette vitamine fut établie, sa synthèse réalisée, et son large emploi thérapeutique dans le scorbut et le purpura donna des résultats excellents.

C'est alors qu'ARMENTANO relança le problème en observant que certains syndromes hémorragiques en clinique humaine, résistaient à l'acide ascorbique et guérissait par l'ingestion d'extraits de paprika.

SZENT GYORGYI remarqua aussi que les préparations naturelles de vitamine C, extraites du paprika ou du jus de citron, se révélaient plus efficaces contre les altérations vasculaires des animaux scorbutiques que la vitamine c de synthèse.

La conclusion s'imposait : les sources naturelles de vitamine C contenaient un ou plusieurs principes actifs distincts de l'acide ascorbique. Cette notion de dualité des facteurs anti-scorbutiques n'était pas nouvelle :

Déjà en 1917, Madame L. RANDOIN et R. LECOQ avaient remarqué qu'il existait deux éléments anti-scorbutiques complémentaires présents dans le jus de citron, un thermolabile (C1, futur acide ascorbique), l'autre thermostable (C2). Par des travaux parallèles, BEZSSONOFF et SCOTTI FOGLIENI, en 1927 et 1928, parvenaient aux mêmes conclusions. Mais ces premières constatations

avaient été un peu oubliées lors de la publication des travaux de SZENT GYORGYI.

En 1936, SZENT GYORGYI et ses collaborateurs isolent une "citrine" extraite des jus d'aurentiacées, dépourvue d'acide ascorbique, et qui possèdent les propriétés curatives des extraits : cette citrine s'avérera être par la suite un mélange de deux glucosides flavoniques :

- l'hespéridoside et l'Eriodictyoside.

La citrine étant active dans les purpuras vasculaires où la résistance capillaire est abaissée et où la perméabilité capillaire est accrue, l'auteur propose alors pour désigner le nouveau facteur, le nom de "vitamine P", vitamine de la perméabilité vasculaire, en perdant ainsi un peu de vue le syndrome scorbutique proprement dit, et en faisant abstraction de son action sur la résistance à la rupture de la paroi vasculaire.

De nombreuses substances à action vitaminique P ont, depuis été extraites des végétaux :

- en 1941, LAVOLLAY et NEUMANN reconnaissant que la Quercétine ou quercétol, aglycone du rutoside, comme beaucoup de dérivés flavoniques, est doué de propriétés vitaminiques P. Le rutoside, improprement appelé rutine, est connu depuis plus d'un siècle, isolé, pour la première fois de la rue par WEISS en 1842 : son étude a été reprise par MASCRE et PARIS en 1936, puis par CLERC. Sevin en 1945 étudie l'action de cet hétéroside sur les capillaires, parallèlement à l'hespéridoside.

- En 1945, l'action de la phlorizoside et de son aglycone (la phlorétine ou phlorétol) est enregistrée par LAVOLLAY et un peu plus tard par SOKOLOFF et REDD.

- En 1946, PARROT et coll. établissent l'activité de l'Epicatechine.

- En 1949, TAYEAU et MASQUELIN observent l'activité du Leucocyanidol.

En dehors de ces corps, d'autres substances ont pu être isolées, qui possèdent les mêmes propriétés vitaminiques P. Tous ces produits sont bien souvent de nature chimiques différentes, et c'est un peu arbitrairement que sont réunis ces protecteurs vasculaires car, parmi eux certains ont une action sans doute vitaminique, alors que d'autres ont une simple action pharmacodynamique.

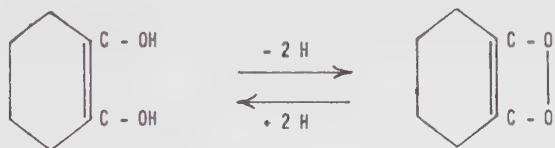
CONSTITUTION CHIMIQUE

La plupart des corps à action vitaminique P sont des polyphénols largement répandus dans le règne végétal, où ils se trouvent combinés à des sucres, sous forme d'hétérosides :

Ces hétérosides sont constitués par l'union d'un ose (glucose ou rhamnose), ou de deux oses (glucose et rhamnose), et d'un aglycone qui est le support chimique de la propriété vitaminique P.

Comme l'ont vu SZENT GYORGYI puis HUSZAK, ce sont, dans le règne végétal, des transporteurs d'hydrogène, en association avec l'acide ascorbique :

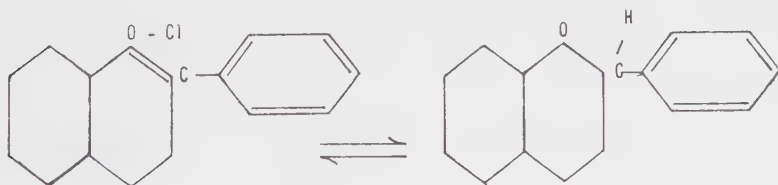
- Certains polyphénols possèdent deux fonctions phénols en position ortho.



Flavone réduite

Flavone oxydée

- D'autres, comme les dérivés de l'anthocyanidine agissent par variations de valence de leur oxygène nucléaire :



Forme oxydée
(oxygène tétravalent)

Forme réduite
(oxygène bivalent)

Mais il n'est pas démontré que ces substances puissent, comme chez les plantes, jouer le rôle de transporteurs d'hydrogène au cours des oxydations cellulaires.

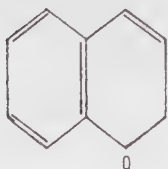
Actuellement, on peut schématiquement définir 3 groupes :

- 1 - l'Esculétol
- 2 - Les dérivés flavoniques
- 3 - Les dérivés anthocyaniques.

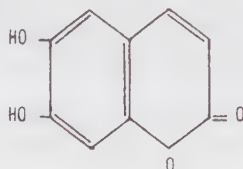
1 - L'ESCULETOL

ou 6 - 7 dihydroxycoumarine.

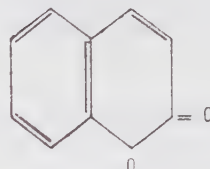
Il dérive du noyau α benzopyrone, comme la coumarine, source de dicoumarol.



α Benzopyrone



Esculétol



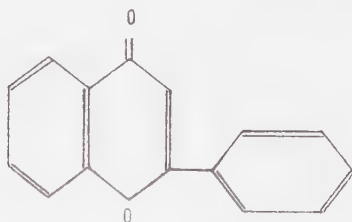
Coumarine.

Son glucoside est l'Esculoside, présent dans la graine et surtout l'écorce du marronnier d'inde. Il est insoluble, et on prépare actuellement par synthèse un dérivé méthylé soluble : c'est le 4 - méthyl esculétol, utilisé en thérapeutique.

LECOQ individualise l'esculétol parmi les facteurs P et lui réserve la désignation de vitamine C2 : en effet, en 1949, avec CHAUD et MAZOUÉ, il a réussi à déterminer expérimentalement une avitaminose P pure par un régime spécial chez l'animal : les troubles ont été spécifiquement guéris par l'administration d'Esculoside, qui aurait ainsi seul le droit à l'appellation vitamine "C2". Elle différerait des autres corps vitaminiques P par une action opposée sur l'équilibre acido-basique, alors que cette même action serait comparable à celle de la vitamine C.

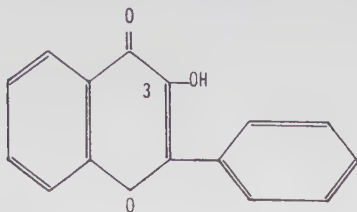
2 - DERIVES FLAVONIQUES

Ces corps dérivent du noyau flavone (phényl 2 chromone)

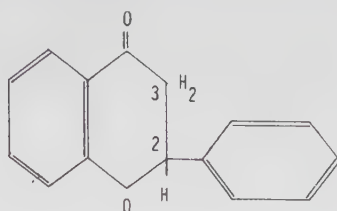


L'addition d'une fonction OH en 3 donne le Flavonol.

La réduction du noyau Flavone fait disparaître la double liaison en 2-3 : c'est la Flavonone.



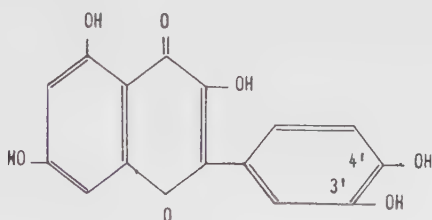
Flavonol



Flavonone

Les principaux dérivés sont :

a) - Le Quercétol :

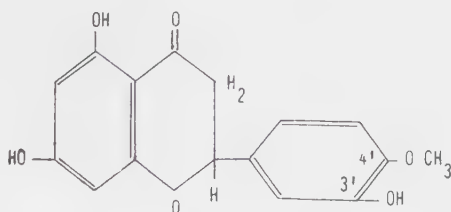


Dérive du Flavonol. Le rhamnoside de quercétol est le rutinoside (ou "rutine"). Il est très répandu dans la nature : on le trouve en particulier dans les feuilles de tabac et de sureau, dans la tomate les pensées jaunes.

La source industrielle est constituée par les fleurs et les feuilles de sarrasin.

Le produit étant pratiquement insoluble dans l'eau froide, on utilise des composés voisins solubles, comme la morpholyléthyl-rutine.

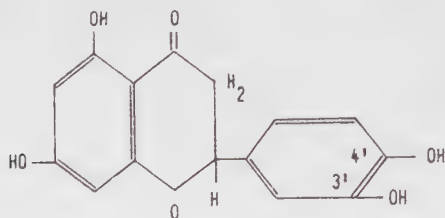
b) - L'Hespérétol et l'Eriodictyol



Ce sont les deux éléments de la citrine de SZENT GYORGYI.

On les trouve dans l'orange et le citron. Le rhamnoside de l'hespérétole est l'hespéridine (ou hespéridoside), insoluble dans l'eau.

Le rhamnoside de l'ériodictyol est l'ériodictine, très soluble.



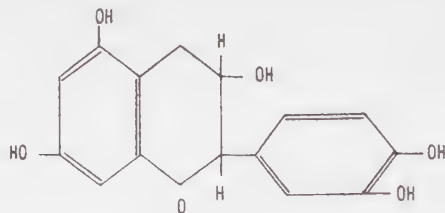
Eriodictyol

c) - Le Phlorétole

dont le glucoside est la phlorizide.

3 - DERIVES ANTHOCYANIQUES

Le plus actif de ce groupe est l'Épicatéchole (ou Épicatéchine), présent dans le cresson et le raisin. LAVOLLAY, NEUMANN, J.L. PARROT, SEVESTRE, COTEREAU, GALMICHE et DUSSY ont particulièrement étudié cette substance. La formule chimique est la suivante :



L'emploi de l'épicatéchine est assez peu répandu, du fait des difficultés rencontrées pour en standardiser et en stabiliser les préparations commerciales.

Le Leucocyanidol en fait aussi partie : il est classé à part par LECOQ et ses collaborateurs, qui la dénomment "P 2 " à cause de son comportement particulier, par rapport aux autres corps, en ce qui concerne son action alcalinisante. (action secondaire qui se fait aux dépens du sang).

METABOLISME

Le métabolisme de ces substances, chez l'animal comme chez l'homme est encore inconnu. On ne les décèle ni dans les humeurs, ni

dans les tissus, par les réactions chimiques qui les caractérisent. Il faudrait donc admettre que ce ne sont pas des vitamines, ou que les corps actifs sont différents de ceux fournis par l'alimentation végétale, ou que les réactions chimiques utilisées sont trompeuses (THIERS), NEUWEILLER en trouve pendant quelques heures, des traces dans l'urine, mais pas dans le lait de ses animaux d'expérimentation.

MODE D'ACTION DES VITAMINIQUES P

Tous ces corps sont doués d'un pouvoir de renforcement de la résistance capillaire et de diminution de la perméabilité capillaire.

Ces fonctions sont mises en évidence par les tests cliniques (signe du Lacet, ventouse de LAVOLLAY, angiostérromètre de PAR ROT), ou biologiques (diffusion des colorants).

Mais s'agit-il tout d'abord de vitamines ?

a) - Sont en faveur de cette conception :

- Les expériences de ZACHO, RURZNYAK, et BENKO qui tendent à dissocier la carence C de la carence P.

En effet, le rat blanc, capable de synthétiser l'acide ascorbique qui lui est nécessaire, s'il est soumis à un régime carencé en vitamine C (et en même temps en vitamine P) ne présente donc pas de scorbut, mais un syndrome hémorragique avec fragilité capillaire.

- Les travaux de LECOQ, CHAUCHARD et MAZOUÉ, qui ont réalisé en 1948 une avitaminose P pure chez le rat, le pigeon et le cobaye, grâce à un régime approprié (farine de blé, son, levure de bière, huile de foie de morue, NaCl, lactate de calcium, acide ascorbique).

Chez ces animaux d'expérience, ils ont observé une diminution de la résistance capillaire et des troubles de la perméabilité vasculaire pouvant être corrigés par les vitamines C ou la vitamine "C2" mais aussi des troubles nerveux, des modifications des chronaxies corrigés exclusivement par administration des substances du groupe P, dont la rutine est le chef de file.

- D'ailleurs, les simples données de thérapeutique humaine découlant de l'observation d'Armentano (selon laquelle certains syndromes hémorragiques résistent à l'acide ascorbique et guérissent par l'ingestion d'extraits de paprika), qui sont incontestables plaident en faveur de cette conception, même si la véritable nature chimique de la vitamine P nous échappe encore.

b) D'autres auteurs, avec LAVOLLAY, pensent qu'il s'agit plutôt d'une action pharmacodynamique, propre à de nombreux polyphénols, auxquels il est difficile d'attribuer la qualité de vitamine au sens strict du terme, LAVOLLAY et PARROT ont ainsi colligé une liste de polyphénols à activité pharmacodynamique P; qui auraient comme caractère commun celui d'inhiber in vitro l'oxydation de l'adrénaline.

- Notion d'anti-vitamine P

GLEY et DELOR ont montré l'action anti-vitaminique P de la phényl indane dione, (anti-vitamine K)

A ce propos, THIERS pense que la vitamine K hydrosoluble se comporte comme la plus efficace et la mieux tolérée des vitamines P.

Le mode d'action de ces substances reste mystérieux.

Plusieurs hypothèses ont été proposées :

- VALDECASAS et PUIG MUSET avaient remarqué que les substances vitaminiques P protégeaient, dans une certaine mesure, le cobaye contre les effets agressifs de la papaine : ils suggérèrent alors que la vitamine P exerçait son action en modifiant l'activité des enzymes protéolytiques.

- En 1946, PARROT et COTEREAU démontrèrent que les facteurs P, du moins l'Epicatéchine, intervenaient en jouant à l'égard de l'acide ascorbique, le rôle d'un facteur d'économie indispensable. La vitamine P ralentirait l'oxydation de l'acide ascorbique, dont les besoins en seraient ainsi réduits.

Mais si le synergisme d'action entre les vitamines C et P est reconnu, certains auteurs pensent et tendent à montrer que la vitamine P possède une action propre.

- SELSMAN et HOROSCHAK ont suggéré que l'hespérédine agissait comme catalyseur d'une réaction qui s'effectuerait au niveau du foie, et au cours de laquelle la vitamine C se combinerait à un facteur intrinsèque protéique pour former la substance intercellulaire.

- Si l'on admet l'existence, avec UNGAR et PARROT, de deux corps actifs dans la rate :

. la splénine A, qui diminuerait le temps de saignement,
 . et la splénine B, qui allongerait le temps de saignement et augmenterait la perméabilité capillaire, on peut concevoir

que la splénine A serait formée aux dépens de l'acide ascorbique et que la vitamine P favoriserait cette synthèse.

- Les recherches très importantes de LAVOLLAY ont montré que les dérivés flavoniques et l'épicatéchine en particulier prolongent l'action in vitro de l'adrénaline sur des organes isolés et ralentissent l'auto-oxydation in vitro de l'adrénaline. L'auteur pense que tous les corps qui protègent l'adrénaline de l'oxydation ont une action pharmacodynamique P, mais, in vivo, cela reste une hypothèse.

Il est possible que les facteurs vitaminiques P agissent en arrêtant l'oxydation de l'adrénaline au stade d'adrénochrome qui, lui-même, augmente la résistance capillaire. Selon LECOQ, tout porte à croire que l'adrénochrome formé aux dépens des vitamines P, par action sur l'adrénaline, interviendrait secondairement sur le système vasculaire, cette action pouvant aussi intéresser l'acide ascorbique, d'après PARROT)

En résumé, on pense que les substances développant un effet vitaminique P peuvent être les précurseurs indifférents d'une substance unique, active, qui se formerait dans l'organisme.

D'une façon générale, il paraît incontestable que les corps considérés comme "ayant une action vitaminique P" réduisent effectivement la perméabilité capillaire et renforcent la résistance capillaire, sans qu'il soit actuellement parfaitement prouvé que ces corps à action pharmacodynamique certaine soient réellement des vitamines (THIERS).

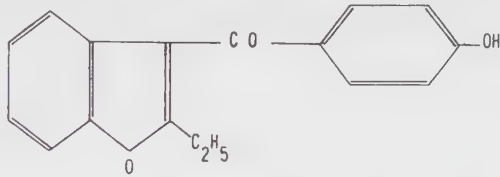
LE L.2097

ou

ETHYL 2 HYDROXY 4 BENZOYL 3 BENZOFURANNE

I - CHIMIE

Ce produit de synthèse répond à la formule développée suivante :



Composition des comprimés :

- éthyl 2 hydroxy 4 benzofuranne	0,100 g
- Lactose	0,134 g
- Amidon de maïs	0,054 g
- Gélatine	0,004 g
- Stéarate de magnésium	0,002 g
- Acide alginique	0,006 g
- Eau purifiée, q.s.p. granulation	0,05 ml.

II - PHARMACOLOGIE

A - EFFETS SUR LA FRAGILITE CAPILLAIRE

a) - Technique d'étude

Les animaux utilisés sont des rats, d'un poids moyen de 200 grammes : ils sont soumis à un régime carencé électivement en vitamine P; cependant que leur alimentation reste parfaitement équilibrée, tant en ce qui concerne les divers principes énergétiques que les sels minéraux et les autres vitamines, de manière à couvrir tous les besoins de ces animaux et à leur assurer une croissance et un développement normaux.

Les éléments constitutifs de ce régime sont les suivants :

- Farine de manioc	72, 35 % (en poids)
- Farine de viande	10 %
- Farine de poisson	12 %
- Vitamine B1	0, 0012 %
- Vitamine B2	0, 0012 %
- Vitamine B 6	0, 0005 %
- Vitamine C	0, 0021 %
- Huile de foie de morue	3
- Sels	2, 75

Comprenant :

- Phosphate monopotassique	0, 875
- Chlorure de sodium	1, 260
- Sulfate ferreux	0, 250
- Sulfate cuivrique	0, 004
- Iodure de potassium	0, 0035
- Sulfate de magnésium	0, 050
- Chlorure de manganèse	0, 030
- Chlorure de choline	0, 100

L'eau est donnée sans restriction,

Cette alimentation a été acceptée de façon satisfaisante par les rats blancs. Une carence poussée en vitamine P a été ainsi réalisée; la résistance capillaire a été mesurée par la méthode par dépression et il a été constaté une fragilité capillaire notoire après un certain temps de ce régime exclusif; cette fragilité capillaire s'est montrée réversible si on restaurait un régime alimentaire normal, ou si l'on administrait certains facteurs vitaminiques P connus.

Ce régime carencé amène une diminution de la résistance capillaire de l'ordre de 50 % après 3 semaines de cette alimentation exclusive, les valeurs moyennes de la résistance capillaire passent en effet :

de 32, 5 cm de Hg à 17, 5 cm de Hg

et ces valeurs se stabilisent d'ailleurs à ce dernier chiffre si le régime carencé est maintenu après ce délai de 3 semaines.

Les expériences ont été réalisées selon plusieurs modalités, permettant de mettre en évidence un effet palliatif et un effet préventif du produit L.2197

a) - Effet palliatif chez des rats carencés depuis 3 semaines

- soit immédiat, rapide, si l'administration de la substance active (le L. 2197) est faite par voie intrapéritonéale, les mesures de la résistance capillaire sont effectuées alors 2, 4, 6 en 24 heures après l'injection.

- soit retardé, si la substance est administrée par voie digestive :

. par sonde gastrique 2 fois par jour jusqu'à ce que la résistance capillaire revienne à la normale,

. ou sous forme de poudre mélangée aux aliments constituant le régime carencé.

b) - Effet préventif, testé en incorporant la substance au régime carencé dès le début des expériences à raison de 1 %.

2 - Résultats

a) - Effet palliatif

- Immédiat, par voie intrapéritonéale :

Pour chaque dose choisie, on utilise un lot de 10 rats. L'effet est exprimé en pourcentage de restauration de la résistance capillaire, étant entendu que la valeur de la résistance des animaux carencés (soit 17, 5 cm de Hg) représente 0 % tandis que la valeur de la résistance capillaire normale des mêmes animaux avant le début des expériences (soit 35 à 40 cm de Hg), représente 100 %.

- aux doses de 50 mg/kg la résistance capillaire remonte de 17 % environ,

- aux doses de 75 mg /kg, la R.C. remonte de 50 % environ.

- aux doses de 100 mg/ kg la R.C. remonte de 80 % environ.

L'indice 50 de restauration de la résistance capillaire (ED 50) est donc de 75 mg (des expériences semblables effectuées dans les mêmes conditions avec l'héspéridine méthyl chalcone montrent un indice 50 atteint pour une dose de 200 mg /kg ce qui correspond à une activité du L 2197, supérieure à celle de l'héspéridine).

- soit effet plus lent, par sonde intragastrique

Une dose de 100 mg/kg de substance active donnée deux fois par jour à un intervalle de 6 heures provoque une remontée progressive de la résistance capillaire qui va se rétablir à une valeur normale au 3^e jour (soit pour une dose totale de 500 mg/kg en trois jours)

Si au troisième jour, l'apport de la substance étudiée est suspendu, la résistance capillaire redescend vers les valeurs de carence déjà constatées (la comparaison des résultats obtenus avec l'héspéridine et avec le L. 2197, jour ici aussi en faveur de ce dernier, puisqu'il faut des doses de 1 g /kg d'héspéridine méthyl chalcone pour procurer les mêmes effets);

- par voie orale, mélangé quotidiennement aux aliments à une concentration de 1 %, le produit rétablit une résistance capillaire normale après un délai de 3 semaines.

b) - Effet préventif :

Le produit réduit considérablement et retarde les effets du régime fragilisant : après 3 semaines de régime carencé additionné de L.2197 à la concentration de 1 % la résistance capillaire baisse à peine, après 1 mois 1/2 de ce même régime supplémenté, la résistance capillaire s'est abaissée à 24 cm de Hg. Si on supprime alors l'addition au régime du facteur L. 2197, la résistance capillaire tombe jusqu'à 19 cm de Hg.

L'effet préventif semble donc inférieur à l'effet palliatif, du moins si l'on considère uniquement une concentration de 1 % du produit dans l'alimentation.

B - EFFETS SUR LA PERMEABILITE CAPILLAIRE

Des lapins et des rats ont été successivement utilisés pour cette étude.

1 - Technique d'étude :

- Chez le lapin, la perméabilité capillaire est mesurée selon la technique de Vincent : injection par voie intraveineuse d'une dose déterminée de bleu Trypan et mesure, à l'aide d'un réflectomètre, de la diffusion de ce colorant au niveau de la peau de l'abdomen préalablement épilée puis hyperhémiee par application de chloroforme : des courbes de diffusion du colorant sont construites. La comparaison de ces courbes avec celles enregistrées chez des animaux témoins permet de calculer le pourcentage de la diminution de la perméabilité capillaire due à la substance étudiée (Menkinogramme)

Chez le rat, les conditions techniques différent, mais le principe reste le même.

2) - Résultats

Le produit étudié diminue nettement la perméabilité capillaire dans les deux séries de cas.

- Chez le lapin :

La dose de 25 mg/kg réduit la perméabilité capillaire de 34 % environ.

La dose de 35 mg/kg réduit la perméabilité capillaire de 46 % environ.

La dose de 50 mg/kg réduit la perméabilité capillaire de 59 % environ.

L'ED 50 est donc de 39 mg/kg pour le produit utilisé qui se montre deux fois plus actif que l'héspéridine méthyl chalcone dont l'ED 50 est de 80 mg/kg. dans les mêmes conditions d'expérience.

- Chez le rat : les résultats sont comparables. La diffusion du colorant est réduite de :

- 29 % pour la dose de 12,5 mg/kg
- 55 % pour la dose de 25 mg/kg
- 78 % pour la dose de 50 mg/kg
- 86 % pour la dose de 75 mg/kg
- 95 % pour la dose de 100 mg/

L'ED 50 est ici de 24 mg/kg. Le L. 2197 se révèle plus actif que la rutine et que l'héspéridine méthylchalcone :

Substances	Dose qui réduit la perméabilité capillaire de 50 % - en mg/ kg	Activité par rapport à la rutine dont l'activité est considérée arbitrairement comme = 1
Rutine	390	1
Héspéridine méthyl chalcone	145	2,7
L. 2197	24	16,2

C - EFFET ANTI-INFLAMMATOIRE

1 - Technique d'étude

On étudie l'oedème provoqué par l'injection intra-péritonéale de Dextran chez des rats ayant reçu ou non une injection préalable de L. 2197

Pendant 4 heures, on mesure toutes les 30 minutes les diamètres des pattes postérieures de ces animaux. L'importance de l'oedème est calculé en pourcentage par rapport à l'oedème observé chez des animaux n'ayant pas reçu la substance modificatrice étudiée.

2 - Résultats

La dose de 50 mg/kg réduit l'oedème de 49 % par rapport aux valeurs de l'oedème des témoins.

D - PHARMACOLOGIE GENERALE

Le produit étudié exerce des effets secondaires, de type anti-spasmodiques en particulier, assez marqués sur les fibres musculaires lisses. Par contre, les effets systémiques sont discrets et parfois même nuls.

1 - Action sur les fibres musculaires lisses

Le produit exerce un effet relachant notamment sur :

a) - les vaisseaux coronaires

Sur coeur isolé de lapin perfusé, le L. 2197 augmente le débit du liquide de perfusion à partir d'une concentration de 1×10^{-6} .

On note une activité coronaro dilatatrice plus forte que celle de la Khèlline.

b) - Les vaisseaux périphériques :

- à une concentration de 1×10^{-5} le L. 2197 lève en partie la constriction vasculaire provoquée par la pituitrine (20 unités par litre) et le chlorure de baryum (1×10^{-4}) dans le train postérieur du rat irrigué par du liquide de tyrode par voie aortique.

- chez le chien chloralosé, l'injection intra-artérielle de L. 2197 (0,1 à 0,5 mg / kg) augmente le débit artériel fémoral dans des proportions qui font estimer son activité vaso-dilatatrice égale à la moitié de celle de la papavérine.

c) - l'intestin

On constate une action antispasmodique et antispasmodolytique vis à vis de l'histamine sur l'intestin isolé de cobaye à la concentration de 5×10^{-5} (soit 0,1 mg dans un bain de 50 ml), cette activité est équivalente à environ 15 fois celle de la khelline.

d) - Les bronches

- Le spasme provoqué de la trachée isolée du chien par l'acétyl choline disparaît à la concentration de 10^{-4} en L. 2197

- chez le chien chloralosé, une dose de 10 mg/kg en intraveineuse prévient parallèlement le bronchospasme histaminique.

e) - Les urétères

Sur l'uretère isolé, comme in vivo chez le chien, le L. 2197 dissipe rapidement les spasmes provoqués par le chlorure de baryum ou l'adrénaline pour des concentrations de :

- . 1×10^{-4} pour l'uretère isolé
- . 10 mg / kg en intraveineuse in situ.

f) - Myomètre :

Effet relachant très net sur la motilité spontanée d'une trompe utérine de rat, pour des concentrations de 10^{-4} .

g) - vésicule biliaire

chez le cobaye, une concentration de 10^{-4} fait céder le spasme dû à l'acétyl choline ou à l'histamine.

2 - Effets sur le myocarde

Une réduction de l'amplitude des contractions est observée pour des concentrations de 10^{-5} du produit, sur coeur isolé de lapin et de grenouille, ce phénomène étant réversible par lavage.

Il est noté une très légère diminution de la fréquence cardiaque chez le chien chloralosé, quand on injecte par voie intraveineuse le L. 2197 à la dose de 5 à 10 mg / Kg.

L'E.C.G. reste normal si ces doses de 10 mg / kg sont renouvelées en l'espace d'une heure jusqu'à la dose globale de 160 mg/kg

3 - Actions systémiques

a) - Les effets sur la pression artérielle, la respiration la diurèse et le système nerveux central sont très peu marquées et passagères :

Une chute modérée et transitoire de la pression artérielle est provoquée sur le chien chloralósé aux doses comprises entre 1 mg Kg et 10 mg / kg.

La respiration n'est aucunement modifiée, en dehors de l'hyperpnée réflexe momentanée accompagnant la chute de la pression artérielle.

Les modifications de la diurèse sont insignifiantes.

On ne note aucune dépression significative du système nerveux central.

Même aux doses globales de 50 mg/kg, le produit ne modifie pas les réponses respiratoires et vasomotrices réflexes à point de départ sino-carotidien, ce qui prouve l'intégrité des centres vasomoteurs et respiratoires.

b) - Effets sur la crase sanguine

- le temps de saignement est notablement réduit chez le lapin quand on administre le L 2197 par voie intraveineuse.

- Réduction de 18 % pour des doses de 1 mg/kg
- Réduction de 30 % pour des doses de 5 mg/kg
- Réduction de 39 % pour des doses de 10 mg/kg

Mais cet effet est passager : le temps de saignement revenant à la normale une heure environ après l'injection.

- le temps de coagulation et le test de tolérance à l'héparine sont peu modifiés le premier est légèrement diminué, mais les faibles variations enregistrées chez les animaux traités sont dans l'ensemble de même importance que chez les animaux témoins.

En conclusion, les principales propriétés pharmacologiques du L 2197 relèvent surtout de son activité vitaminique P :

- diminution de la fragilité capillaire
- diminution de la perméabilité capillaire

Deux autres propriétés sont notables :

- action anti-inflammatoire

- action spasmolytique et antispasmodique sur les muscles lisses.

On peut considérer que les autres actions secondaires restent discrètes et qu'aux doses moyennes utilisées, elles paraissent négligeables.

oOo

III - ETUDE TOXICOLOGIQUE

Cette étude a porté uniquement sur le produit pur, les substances présentes dans les comprimés à titre d'excipient ne présentant en effet aucune toxicité par eux mêmes.

A - TOLERANCE

Avant l'étude toxicologique proprement dite, a été constatée la tolérance à une dose unique assez importante du produit chez le chien normal non anesthésié :

- tout d'abord, tolérance à des doses élevées de L. 2197 par voie intraveineuse : 50 mg injectés dans la veine saphène au rythme de 5 mg/ kg toutes les 3 minutes :

Pendant l'injection, l'animal présente une hyperventilation pulmonaire avec un peu d'agitation. Dès qu'il est libéré de la planche à contention, le chien est en hypotonie musculaire et ses tentatives de redressement sont incertaines, cependant il accomplit des mouvements normaux tels le léchement de sa cicatrice et la tentative d'enlèvement de sa muselière, 1/2 heure plus tard, l'animal a repris une activité normale bien qu'elle semble un peu ralentie, et il s'alimente normalement.

- l'ingestion d'une dose de 100 mg/kg incorporée à une boulette de viande sous forme de poudre n'entraîne aucune perturbation du comportement de l'animal, examiné durant 3 heures après l'ingestion.

B - TOXICITE AIGUE

La toxicité aigue a été établie par injection intrapéritonéale de L 2197 chez des souris blanches des deux sexes : des doses de 50 en 50 mg ont été administrées à des lots de 10 à 20 souris pesant chacune entre 15 à 20 grammes.

Les doses léthales sont les suivantes :

LD₀ - 150 mg/kg

LD₅₀ - 200 mg/kg

LD₁₀₀ - 250 mg/kg

C - TOXICITE SUBAIGUE EXPLORATRICE

Cette toxicité subaigue a été recherchée chez des rats blancs de 21 jours, des deux sexes, d'un poids moyen de 80 grammes.

Le produit est administré chaque jour pendant 15 jours par sonde intragastrique à des doses respectives de : 28 mg/kg, 85 mg/Kg, 150 mg/kg et 200 mg/kg (soit des doses allant jusqu'à 28 fois la dose thérapeutique humaine préconisée, de l'ordre de 500 mg par jour, pour un homme de 70 kg).

Pour chaque dose, des groupes de 10 rats en moyenne ont été utilisés, et un groupe de 20 rats a été laissé comme témoin .

- Résultats :

Aucune mortalité n'a été observée dans les divers groupes d'animaux.

La courbe de poids des rats traités est superposable à celle des rats témoins pour une même quantité de nourriture journalière ingérée.

Des doses beaucoup plus importantes de 300 mg/kg et de 850 mg/kg (soit 43 et 120 fois la dose thérapeutique humaine proposée) ont été mortelles pour un certain nombre de rats :

Doses en mg/kg	Nombre de rats en expérience		Nombre de rats morts
300	Mâles	4	1
	Femelles	4	0
850	Mâles	4	2
	Femelles	4	1

D - TOXICITE CHRONIQUE

1 - Sur le rat

Le L 2197 a été donné quotidiennement pendant 3 mois à des rats blancs des deux sexes, d'un poids moyen de 80 grammes, par injection intragastrique, aux doses de :

5 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, et 60 mg/kg

avec pour chaque dose un lot de 12 animaux (6 males et 6 femelles).

⁶ - Résultats :

a) - Mortalité : nulle

b) - Comportement général :

Les courbes de poids et de consommation journalière de nourriture ne s'écartent pas des variations de celles relatives aux animaux témoins.

c) - Examens biologiques :

Aucune modification significative du taux de l'hémoglobine, du nombre des hématies, ni de la formule leucocytaire n'a été constatée à la fin de la période des 3 mois.

d) - Examen histopathologique :

Les divers organes examinés (foie, rate, reins, intestins, coeur, thyroïde) sont normaux, exceptée une légère surcharge en hémossidérine de la rate de deux des animaux ayant reçu 60 mg/kg/j.

2 - sur le chien :

Après une période d'observation de 1 mois, 9 chiens, mâles et femelles d'un poids moyen de 10 kg ont été soumis à des doses quotidiennes du produit de 10 mg/kg ou de 100 mg/kg (sauf 2 témoins) pendant 1 mois.

Des séries d'examens ont été effectués : courbes de poids, prise de nourriture quotidienne, comportement général, température corporelle, fréquence cardiaque, formule et numération, taux d'hémoglobine, vitesse de sédimentation.

- Poids corporel : seule la dose de 100 mg/kg/j. provoque un ralentissement sensible de la prise de poids.

- Prise de nourriture : aux doses de 100 mg/kg/j. les chiens mangent moins au cours de la 2^e et de la 3^e semaine, mais leur prise alimentaire revient ensuite à la normale.

- Comportement général : aucune modification du comportement n'est perceptible, en particulier, le transit intestinal n'est pas perturbé et on ne note pas de dégoût alimentaire pour le produit étudié, qui a toujours été présenté mélangé à 50 grammes de viande hachée.

- La température corporelle, la fréquence cardiaque et la fréquence respiratoire ne donnent lieu à aucun changement.

- Il n'y a pas non plus de perturbation significative de la formule-numération, ni du taux d'hémoglobine, la V.S. est ralentie dans le groupe traité à des doses de 100 mg/kg et par jour

Vitesse de sédimentation	1 h.	2 h.	24 h.
Témoins	6	14	28
Chiens ayant reçu 10mg/kg	8	15	41
Chiens ayant reçu 100 mg/kg	2	6	16

Donc, tous les examens pratiqués restent, dans l'ensemble, inchangés après administration du produit pendant un mois, quelques légères modifications sont cependant notées aux doses importantes de 100 mg/kg.

En conclusion, considérant la marge thérapeutique élevée entre cette dose toxique chez l'animal et celle préconisée chez l'homme par voie orale (de l'ordre de 500 mg par jour), le rapport toxicologique autorise l'utilisation du produit en clinique humaine.

EXPERIMENTATION CLINIQUE DU PRODUIT

L.2197 ou Ethyl-2-hydroxy-4-benzoyl-3-Benzofuranne

L'expérimentation du produit en clinique humaine a porté sur deux points essentiels :

1 - juger de l'activité vitaminique P du produit par ses effets sur la résistance capillaire.

2 - s'assurer de sa non toxicité et de sa bonne tolérance par voie buccale.

I - ACTIVITE VITAMINIQUE P

Pour juger de l'activité du produit étudié, nous avons recherché des malades présentant une fragilité capillaire anormale, en utilisant l'angiostréromètre du Professeur PARROT : la mesure de la résistance capillaire a été faite sur les téguments de la face antérieure du thorax dans la région sous-claviculaire.

Afin de pouvoir comparer les résultats des mesures, le temps d'application de la ventouse a été uniformément de 45 secondes, et, pour chaque malade, trois mesures ont été généralement faites à des dépressions différentes : 40 cm de Hg.

30 cm de Hg

et 20 cm de Hg, ont été les valeurs les plus employées.

La résistance capillaire est considérée comme normale, quand pour une dépression de 40 cm de Hg, et pour le temps de 45 secondes il n'apparaît aucune pétéchie.

Chez les malades qui présentent une fragilité capillaire anormale, des pétéchies apparaissent, d'autant plus nombreuses et d'autant plus aisément provoquées à une dépression faible, que cette fragilité est plus grande. Nous avons ramené le nombre de pétéchies comptées à des symboles plus simples et plus facilement lisibles au premier

coup d'oeil : +++, ++, +, +, le nombre de croix étant proportionnel au nombre de pétéchies.

+++ - très grande fragilité capillaire. Très nombreuses pétéchies ($\geq$ 20)

++ - fragilité capillaire importante : 20 pétéchies

+ - Fragilité capillaire notable : plusieurs pétéchies

+ - fragilité capillaire douteuse : il y a 1 ou 2 pétéchies indistinctes.

(Dans certains cas, la fragilité capillaire est telle que les pétéchies sont incomptables : il se forme même parfois une véritable ecchymose. On note alors : +++)

- CHOIX DES SUJETS

Nous avons mesuré la résistance capillaire de malades de Médecine générale hospitalisés, et de malades ambulatoires suivis à une consultation de gastro-entérologie : ces explorations ont été faites, soit d'une façon systématique chez des sujets ne présentant apparemment aucun trouble lié directement à une fragilité capillaire, soit d'une façon plus particulière chez des patients ayant des symptômes pouvant être rattachés à une résistance capillaire abaissée.

350 malades environ ont été ainsi explorés, nous permettant de découvrir une soixantaine de fragilités capillaires suffisamment accentuées pour pouvoir apprécier les effets d'une thérapeutique vitaminique P, certains de ces malades étaient atteints de maladies digestives, hernie hiatale, cirrhose, ano-rectite, ou de maladies vasculaires, traitées ou non par des anticoagulants; des hypertension; d'autres étaient des diabétiques; un groupe notable était constitué de patients consultant pour des motifs variés ou mal systématisés, et par des vieillards.

54 observations ont pu être retenues; ce sont celles des malades qui ont pu se conformer à la thérapeutique prescrite, et qui ont subi au moins deux mesures de leur résistance capillaire : avant et après traitement. Certains cas ont été étudiés plus en détail, avec examens hématologiques, tests de coagulation, et mesures répétées de la résistance capillaire pendant un certain temps après l'arrêt de la thérapeutique, ce qui a permis de juger de la durée des résultats acquis.

DOSES

Les doses quotidiennes utilisées ont été pratiquement toujours de 4 ou de 6 comprimés, en deux ou trois prises orales dans la journée, soit 400 à 600 mg par jour.

La dose totale ingérée a été très variable selon les malades, car la durée du traitement a été elle même plus ou moins longue : parfois courte (une semaine), parfois allant jusqu'à un mois, la durée moyenne étant de 15 jours.

La dose totale reçue par malade va donc de 2,8 gr, à un maximum rarement donné de 10 grammes.

(Statistiquement, cette dose moyenne est de 6,6 g. par malade prise au cours d'une période de 14 jours).

APPRECIATION DE L'ACTIVITE DU PRODUIT

L'activité du produit a été appréciée en comparant les chiffres de la résistance capillaire avant et après traitement.

Les résultats ont été cotés : très bon (TB)
bon (B)
assez bon (AB)
nul (N)

a) - Exemple de cotation TB

Les résultats sont estimés très bons quand :

- la résistance capillaire est revenue à la normale après traitement .

Exemple : cas n°15	cm Hg	Temps	Avant traitemen	Après trait.
	40	45'	+++	0
	30	45'	++	0
	20	45'	+	0

- ou quand l'amélioration est considérable par rapport au premier examen effectué avant tout traitement, même si la résistance capillaire n'est pas redevenue tout à fait à la normale

	cm Hg	Av. trait.	Ap. trait.
Exemple :	40	++++	+
Cas n° 47	30	+++	<u>+</u>
	20	+	<u>+</u>

b) - Cotation B

Les résultats sont estimés bons, quand l'amélioration de la résistance capillaire, bien qu'importante, n'a pas été totale.

	cm Hg	Av. trait.	Ap. trait
Exemple :	45	++++	++
Cas n° 11	30	+++	+
	20	+++	0

ou cas n° 50

	cm Hg	Av. trait.	Ap. trait
	40	++	<u>+</u>
	30	+	<u>+</u>
	20	<u>+</u>	0

c) - Cotation AB

Les résultats sont estimés assez bons, quand la fragilité capillaire persiste, bien qu'améliorée de façon sensible.

	cm Hg	Av. trait.	Ap. trait
Exemple :	45	++++	++
cas n° 4	30	+	+

d) - Cotation N : échec

Aucune modification de la résistance n'a été constatée.

RESULTATS

Si on groupe dans un tableau l'importance de l'amélioration constatée (en ordonnée), en fonction de l'importance de la fragilité capillaire au départ (en abscisse), on se rend compte aisément de l'activité du produit.

RESULTATS CLINIQUEMENT	La résistance capillaire était abaissée chez 54 malades			TOTAL 54
	20 +++	21 ++	13 +	
TRES BONS	13	11	4	28
BONS	5	7	6	18
ASSEZ BONS	1	2	2	5
NULS	1	1	1	3

On note donc d'emblée 46 cas réagissant très favorablement à la substance utilisée : 5 cas sont seulement améliorés discrètement et 3 cas ont été des échecs.

Soit, en pourcentage : 52 % TB, 33 % B, 9 % AB, 5 % E. ce qui représente, en gros,

- 85 % d'effets favorables,
- 15 % d'effets partiels ou nuls.

On peut constituer un autre tableau plus précis, en disposant en abscisse l'importance de la fragilité capillaire, et en ordonnée les chiffres de dépression pour lesquels la résistance capillaire est devenue normale après traitement.

Ici aussi l'activité du produit est aisément perceptible.

		Importance de la fragilité ca- pillaire chez 54 malades			TOTAL 54
		20 ++++	21 ++	13 +	
retour de la résistance capillaire à la normale pour une dépression	40 cm Hg	7	9	8	24
	30 cm Hg	5	7	5	17
	20 cm Hg	3	5	2	10
Effets nuls		1	1	1	3

Ainsi, sur 54 malades traités, 24 ont retrouvé une résistance capillaire strictement normale et 17 une résistance très voisine de la normale (c'est-à-dire aucune pétéchie provoquée par une dépression de 30 cm de Hg pendant 45 secondes).

41 sujets sur 54 retrouvent donc une résistance capillaire pratiquement normale : soit 75 % environ des sujets.

10 bénéficient tout de même d'une réduction de leur fragilité capillaire, soit 18 %

L'amélioration constatée est-elle en rapport direct avec la dose reçue ?

Statistiquement, la qualité des résultats ne dépend pas de la dose totale reçue, puisque la dose moyenne des diverses catégories de malades (TB, B, AB et N) est à peu près identique :

Doses moyennes reçues par les malades selon les résultats :

TB = 6,7 g.

B = 6,1 g.

AB = 6,5 g.

Nul = 9 g.

La quantité des résultats semble plutôt liée à une certaine susceptibilité individuelle de réaction au médicament. Plusieurs malades ont réagi favorablement avec des doses minimales du produit.

Dans d'autres cas cependant, l'amélioration s'accroît si on prolonge le traitement, ou si on augmente la dose.

- Exemple n° 44 - La dose administrée est de 4 comprimés par jour, soit 400 mg par jour.

Cm Hg	Av. trait.	Après 10 j. de traitement	Après 15 j.	Après 20 j.
40	++++	+++	++	+
30	+++	++	+	0
20	++	+	+	0

RAPIDITE D'ACTION DU PRODUIT

Certains malades se sont prêtés à des mesures rapprochées de leur résistance capillaire en cours de traitement : en général, l'amélioration est manifeste en 6 à 7 jours.

- L'observation n° 26 chez une hypertendue, montre, qu'après un traitement de 3 jours, à raison de 6 comprimés par jour, la fragilité très notable est redevenue voisine de la normale.

Cm Hg	Av. traitement	Ap. traitement
40	+++	+
30	++	<u>+</u>
20	<u>+</u>	<u>+</u>

DUREE D'ACTION

Comme tous les produits d'action vitaminique P, le L 2197 ne corrige efficacement le trouble vasculaire que pendant la durée de son administration; son action, en effet, ne s'étend pas très au delà de la date de cessation du traitement.

Cependant, nous avons pu revoir certains de nos malades 1 mois, 2 mois, et 3 mois après l'arrêt de la thérapeutique : l'amélioration avait persisté dans trois de ces cas au delà de 1 mois 1/2, dans les trois autres cas, les mesures faites 2 et 3 mois après la fin du traitement ont montré le retour de la résistance capillaire aux chiffres bas antérieurs.

En général, pour un traitement moyen de 10 jours, l'activité du produit persiste deux semaine environ pour s'estomper ensuite : on peut donc très bien entreprendre des cures intermittentes du produit une semaine sur deux, ou 10 jours par mois, de manière à assurer une continuité d'action et de maintenir la résistance capillaire à des chiffres normaux ou voisins de la normale.

II - TOLERANCE DU PRODUIT

Le produit L. 2197 n'a donné, au cours de cette expérimentation, aucun trouble notable.

Cependant, chez un malade, des vomissements bilieux sont survenus au 10^e jour du traitement, en même temps d'ailleurs qu'une amélioration spectaculaire : disparition des rectorragies et retour à la normale de la résistance capillaire (observation n° 30). L'interruption du traitement fut sans effet sur ce nouveau symptôme qui s'améliora par la suite spontanément.

Un seul de nos autres patients a accusé de vagues sensations vertigineuses pendant la durée du traitement qu'il n'a pas interrompu pour autant (observation n° 2)

Chez aucun autre malade, il n'a été observé de troubles quelconques pouvant être attribués au produit utilisé.

oOo

LA FRAGILITE CAPILLAIRE EN PATHOLOGIE HUMAINE
 ET SON TRAITEMENT PAR LES VITAMINIQUES P, EN
 PARTICULIER PAR LE L.2197

(ou Ethyl 2 Hydroxy 4 Benzoyl 3 Benzofuranne)

Les variations pathologiques de la résistance capillaire sont beaucoup plus importantes que les variations physiologiques. Elles se font alors le plus souvent dans le sens d'un abaissement :

Cette fragilité capillaire est bien connue dans nombre de maladies ou de syndromes, notamment depuis les travaux en France de PARROT, GALMICHE, et DUSSY.

Nous allons donc rappeler, dans un premier chapitre, les cas où l'on rencontre cette fragilité capillaire : en particulier au cours de :

- 1 - certaines avitaminoses,
- 2 - certaines maladies infectieuses
- 3 - plusieurs maladies cardio-vasculaires,
- 4 - quelques maladies endocriniennes, comme le Diabète
- 5 - nombreux syndromes allergiques,
- 6 - certaines intoxications, certaines formes d'asthénie, et d'une manière générale, en gériatrie.

Un second chapitre sera consacré à l'étude de la fragilité capillaire en pathologie digestive :

- 1 - en pathologie hépatique
- 2 - en pathologie gastro-intestinale, au cours de certaines hémorragies,
- 3 - en pathologie hémorroïdaire

I - DANS CERTAINES AVITAMINOSES

L'étude de la résistance capillaire a été rattachée dès le début à celle du scorbut : la constance du syndrome hémorragique rendait évidente la diminution de la résistance capillaire. Mais en dehors du scorbut dans sa forme habituelle, qui reste l'apanage de la thérapeutique par la vitamine C, existent des cas particuliers de scorbut, ou d'hémorragies de type scorbutique, résistant à l'acide ascorbique, et qui représentent l'indication thérapeutique même de la "vitamine P". On se rappelle à ce propos l'observation d'ARMANTANO, confirmé par SZENT GYORGYI, FRANKE, et d'autres auteurs, et qui démontre la supériorité du produit brut initial, l'écorce d'agrumes, sur le produit de synthèse, l'acide ascorbique, quant à leur action sur le syndrome hémorragique de leurs malades.

DONZELOT et GALMICHE ont aussi rapporté une observation d'hémorragie de type scorbutique ayant résisté à l'administration d'acide ascorbique pour céder ensuite à la "vitamine P".

Pour PARROT, GABE, COTTEREAU, GERO, l'action de la "vitamine P" reproduit celle de la vitamine C, mais toujours en association ou en présence de cette dernière.

SCHEUNERT et THEILE estiment, de leur côté, que ni l'hespéridine, ni la rutine, ni la citrine, n'ont exercé d'influence nette sur le syndrome scorbutique, en particulier sur les hémorragies.

La plupart des auteurs, avec BOGDANSKI, pensent que la "vitamine P" agit synergiquement avec l'acide ascorbique et que l'on doit les utiliser toutes les deux dans le traitement des hémorragies du scorbut.

L'avitaminose P pure n'est pas décelable cliniquement;

Il s'agit, en effet, généralement de carence double en vitamines C et P. Selon SCARBOROUGH, les états carentiels intriqués pourraient entraîner chez l'homme des maladies hémorragiques d'aspects variés :

- à la carence C, appartiendraient des hémorragies étendues, sous cutanées ou musculaires, des saignements gingivaux, l'anémie l'oedème et les atteintes articulaires; au moins 500 mg d'acide ascorbique par jour seraient alors nécessaires chez ces malades, pour pallier ces troubles.

- l'avitaminose P serait marquée par de petites hémorragies cutanées, c'est-à-dire du purpura, spécialement périplaire et aux zones de pression; la résistance serait ici diminuée sans anomalie hématologique, le tout s'accompagnerait d'asthénie, avec douleurs

scapulaires et algies des membres inférieurs à la marche.

On peut rapprocher de cette conception de SCARBOROUGH les observations de MAZEYRAT qui étudie la résistance capillaire chez les sportifs et qui découvre alors une baisse importante de cette résistance capillaire cutanée moyenne, après un exercice musculaire moyen ou intense.

LANDIS avait déjà remarqué la présence d'hématies dans le liquide lymphatique au cours d'efforts musculaires.

P. LAAS, a noté, de son côté, chez les danseuses de l'Opéra des hémorragies purpuriques au niveau des membres inférieurs, après des exercices pénibles et prolongés.

Ces observations ne seraient pas simplement la conséquence de phénomènes vaso-moteurs produits par l'exercice musculaire : il pourrait s'agir d'une sub-carence latente en vitamine C, ou d'une sub-carence intriquée en vitamines C et P, décompensée par l'augmentation des besoins au moment de l'activité sportive. La baisse de la résistance capillaire pourrait entraîner chez ces sportifs une facilité de production d'hémorragies surtout s'ils se trouvent être soumis, comme c'est parfois le cas dans certains sports, à des traumatismes plus ou moins violents : MAZEYRAT dans sa thèse, pense que les hémorragies punctiformes observées chez les boxeurs pourraient être favorisées par cette fragilité capillaire (à l'Institut National des Sports, la mesure de la résistance capillaire fait partie de l'examen clinique systématique des boxeurs).

En Suisse, BRUNNER a saturé en vitamine C le sang d'un groupe de soldats : après une marche de 41 kms, aucun des signes habituels (contractures des jumeaux, pesanteurs des membres inférieurs, raideur des triceps) n'a été observé dans ce groupe, alors que les sujets non vitaminisés du groupe témoin se plaignaient de crampes musculaires.

Donc, il n'est peut être pas sans intérêt de penser à une protection thérapeutique chez les sportifs, en vue d'une prévention des accidents hémorragiques et aussi des petits incidents comme le claquage ou la contracture musculaire, par l'administration de vitamine C en association avec une "vitamine P", facteur d'économie de l'acide ascorbique en même temps que facteur de renforcement de la perméabilité et de la résistance capillaires.

- L'hypovitaminose K détermine aussi une fragilité capillaire nette.

Cette fragilité capillaire est observée chez les sujets traités par les anticoagulants de synthèse dans un pourcentage non négligeable

de cas. Ces faits confirment d'ailleurs chez l'homme les résultats expérimentaux prouvant l'existence d'une fragilité et d'une perméabilité accrues des capillaires des animaux placés sous anticoagulants de synthèse ou héparine.

Ces troubles de la résistance et de la perméabilité capillaires pourraient selon certains auteurs rendre compte à eux seuls de nombreux accidents ou incidents de la thérapeutique anticoagulante, non seulement chez les sujets fragiles (hépatiques en particulier), mais chez les sujets normaux. TURPINI R. et CANDURA M. estiment que la mesure de la résistance capillaire des malades soumis au traitement anticoagulant est indispensable dans le cadre de la surveillance clinique de ces sujets, en même temps que la recherche des petits signes hémorragiques (gingivorragies, etc...) indépendamment des tests de laboratoires. La fragilité capillaire constitue pour eux un signe d'alarme, faisant craindre l'apparition d'accidents hémorragiques au cours des traitements anticoagulants prolongés. Ils estiment que, étant donnés les inconvénients découlant de l'arrêt des anticoagulants et de la prescription de la vitamine K1 (hypercoagulabilité éventuelle, période réfractaire aux anticoagulants pendant quelques jours), il est utile d'associer au traitement anticoagulant au long cours une thérapeutique visant à éviter les troubles de résistance et de perméabilité capillaires et par conséquent de prescrire un produit vitaminique P à titre préventif.

SHEPARD et SHAPIRO parviennent aux mêmes conclusions et, avec H. DURAND préconisent l'emploi de la "vitamine" P dans ces cas particuliers.

D'autres auteurs ne croient pas en l'efficacité d'une telle thérapeutique, et préfère rester fidèles à la vitamine K1 en cas d'urgence.

Nous avons mesuré la résistance capillaire de 9 malades traités par les anticoagulants de synthèse : 5 fois, la résistance capillaire était basse. Nous avons pu suivre 4 de ces malades, auxquels nous avons donné le produit L. 2197 pendant 7 à 10 jours à la dose de 400 mg par jour (4 comprimés) : après ce traitement, la fragilité capillaire a disparu ou a été améliorée considérablement.

Nous rappelons que les résultats des mesures de la résistance capillaire de nos malades ne sont pas chiffrés : on a ramené le nombre de pétéchie provoquées à des symboles plus facilement évocateurs au premier coup d'oeil : ++, +, $\pm$, O, le nombre de croix étant proportionnel au nombre de pétéchie :

+++ = Très grande fragilité capillaire (plus de 20 pétéchie)

++ = fragilité capillaire importante (moins de 20 pétéchie)

+ = fragilité capillaire notable (plusieurs pétéchiés)

$\pm$ = fragilité capillaire douteuse (1 à 2 pétéchiés indistinctes)

NB - Dans certains cas, la fragilité capillaire est telle que les pétéchiés sont innombrables : il se forme parfois une véritable ecchymose, on note alors ++++.

Cas n° 21

Résultats de la résistance capillaire mesurée avant traitement par le L. 2197 (taux de prothrombine : 42 %)

Temps en secondes	Pression en cm de Hg	Pétéchiés
45	30	++
45	25	++
45	20	++

Résistance capillaire mesurée après 10 jours de traitement par le L. 2197 à 4 comp/jour

Pétéchiés
+
$\pm$
0

Cas n° 48

Avant traitement
(Taux de prothrombine : 59 %)

Pression	Pétéchiés
40	+++
30	+++
20	++

Après 7 jours de traitement à 4 cp/j

Pétéchiés
++
++
+

Dans les deux cas suivants, le taux de prothrombine a été mesuré avant et après traitement par le L. 2197

Cas n° 8

Avant traitement,
Taux de prothrombine : 32 %

35	++++
30	+++
25	+
20	0

Après traitement : 10 jours
à 4 comprimés par jour,
taux de prothrombine : 28 %

35	+
30	$\pm$
25	0
20	0

Cas n° 46

avant traitement
T. de Proth : 74%

74 %

40	+++
30	+
20	0

après 7 j. de trait.
à 4 comp/jour

64 %

0
0
0

7 jours après arrêt
du traitement

62 %

+
0
0

Donc le produit vitaminique P que nous avons employé a une action bénéfique incontestable sur la fragilité capillaire de ces malades soumis aux anticoagulants de synthèse, alors que le taux de prothrombine reste à peu près identique et même subit une baisse légère.

Le retour à la normale de la résistance capillaire ne persiste que 15 à 20 jours en moyenne après l'arrêt du traitement par le L. 2197; ainsi l'on peut très bien concevoir, chez des malades qui doivent prendre des anticoagulants de synthèse pendant de longues périodes, d'adjoindre systématiquement à la prise de ces médicaments, à intervalles réguliers, un protecteur vasculaire comme le produit d'action vitaminique P que nous avons utilisé.

2 - DANS LES MALADIES INFECTIEUSES

A - Dans les maladies infectieuses aiguës, il y a souvent une chute de la résistance capillaire, surtout s'il s'agit d'une infection d'origine streptococcique :

- dans la scarlatine, la fragilité capillaire intense est parfois telle que les pétéchies peuvent éclater spontanément à la pression atmosphérique, constituant le signe de PASTIA.

- au cours des angines aiguës streptococciques, la chute de la résistance capillaire a été confirmée par les travaux de DUSSY, qui, sur 17 cas, trouve 16 fois une résistance capillaire basse, pour 1 normale.

- dans les glomérulonéphrites aiguës, post-angineuses, la résistance capillaire est très souvent basse (GALMICHE, DEROT) Des variations moins significatives ont été trouvées par DUSSY : elles pourraient être expliquées par le fait que la résistance capillaire, selon BLUMENCRON, toujours basse lors de l'angine initiale, s'élève passagèrement au moment où survient la complication.

- A la période évolutive du rhumatisme articulaire aigu, il est habituel de rencontrer une chute plus ou moins considérable de la résistance capillaire (MAC GRAW).

B - Dans les infections chroniques, la résistance capillaire ne semble pas subir les mêmes variations. Entrent en ligne de compte les poussées évolutives de la maladie, l'âge de cette maladie, l'état général de l'individu : dans l'ensemble, les fragilités capillaires découvertes sont plus nombreuses que ne le voudrait une dispersion normale des résultats (PARROT, GALMICHE, DUSSY).

L'abaissement de la résistance capillaire au cours des maladies infectieuses pourrait être dû à l'action d'une toxine microbienne (BROWN et WASSON), ou à un mécanisme humoral (selon MAC GRAW, insuffisance momentanée de la fonction corticale dans le syndrome malin des maladies infectieuses), ou bien ce ne serait qu'un élément d'un syndrome d'allergie microbienne (PARROT).

FRANKE et DIEM ont remarqué une analogie de sens entre les variations de la résistance capillaire et celles de la vitesse de sédimentation globulaire sans qu'une relation quantitative précise ait pu être mise en évidence.

Au cours des infections, PARROT et ses collaborateurs concluent qu'il semble bien qu'on puisse accorder aux variations de la résistance capillaire une réelle valeur pronostique.

Au point de vue thérapeutique, l'administration de vitamine P associée à la vitamine C peut être intéressante comme appoint dans le traitement de certaines maladies infectieuses, et d'une manière générale, pour une meilleure résistance aux infections (il est à noter que BRISKAS et DELBARRE ont relaté les bons effets de la "vitamine P" dans 3 cas de néphrite hématurique).

3 - DANS LES MALADIES CARDIO VASCULAIRES

En dehors des purpuras scorbutiques, certains purpuras sans thrombopénie sont la manifestation d'une fragilité capillaire accentuée et réagissent heureusement aux vitaminiques P, que ces purpuras soient d'origine toxique, infectieuse, ou allergique (SHANNO, MOLISSET, LOTZE, JERSILD, KUGELMASS, MILLER).

DUSSY a étudié la résistance capillaire dans les malformations cardiaques congénitales : il remarque que la résistance capillaire est pratiquement toujours basse dans les cardiopathies congénitales avec cyanose; il note de même que l'abaissement de la résistance semble être un compagnon fidèle de l'hippocratisme digital.

Mais, parmi les affections cardio-vasculaires, c'est sans conteste l'hypertension artérielle qui a été la plus étudiée au point de vue de la résistance capillaire :

La plupart des auteurs sont d'accord pour reconnaître qu'un certain pourcentage d'hypertendus comporte une résistance capillaire abaissée. Cette fragilité capillaire n'est pas en rapport direct avec le degré d'hypertension, se sont surtout l'ancienneté de la maladie hypertensive et son caractère de malignité qui semblent influencer les valeurs de cette résistance capillaire. Dans les hypertensions solitaires bien tolérées, DUSSY n'a trouvé une fragilité capillaire que dans 18 % des cas ; par contre, quand il s'agit d'une hypertension artérielle maligne la fragilité capillaire est pratiquement constante (avec alors ecchymoses de production facile, et même hémorragies nasales, oculaires, dans certains cas).

GRIFFITH et LINDAUER, puis COUCH et SHANNO ont insisté sur l'importance de cette fragilité capillaire sur l'incidence des accidents vasculaires et ont fait remarquer que les accidents apoplectiques survenaient dans 25 % des cas accompagnés de fragilité capillaire et seulement dans 4 % de cas à résistance capillaire normale ; en ce qui concerne l'apparition d'hémorragies rétinienes la fréquence est selon eux respectivement de 21 % contre 2 %, tandis que la survenue d'une mort subite serait de 10 % contre 1% :

d'où l'importance pronostique des valeurs de la résistance capillaire qui joue encore davantage quand il s'agit d'hypertendus diabétiques.

En ce qui concerne l'action préventive ou éventuellement curative des vitaminiques P, les avis sont partagés : l'action sur la fragilité capillaire ne fait pas de doute, et la résistance capillaire retrouve des valeurs normales, du moins tant que dure l'administration du produit et parfois un peu après.

Mais l'action préventive des vitaminiques P sur les accidents hémorragiques des hypertendus, et plus encore leur action sur l'évolution générale de l'hypertension, restent niées par certains auteurs qui croient comme THIERS ces médications inefficaces. Cependant, ces mêmes produits ont été préconisés par d'autres, comme GRIFFITH, LINDAUER et leur collaborateurs, qui pensent avoir ainsi prévenu certaines hémorragies.

Nous avons essayé le produit L.2197 chez les malades hypertendus : l'action sur la fragilité capillaire y est très nette.

Observation N° 14

Avant traitement

40	+
30	++
20	+

Après 3 semaines de traitement
à 2 comp./jour.

40	0
30	0
20	0

Obs. N°26

Avant traitement

40	+++
30	++
20	+

Après 3 jours de Tt à 6 comprimés
par jour.

40	+
30	+
20	+

Obs. N° 47 : Homme de 60 ans hypertendu avec diabète d'apparition récente.

Avant Tt

40	++++
30	+++
20	+

(véritable ec-
chymose)

Après 7 jours de Tt à 4 comp/jour

40	+
30	+
20	+

- Quand l'artériosclérose s'associe à l'hypertension, il existe encore plus fréquemment une fragilité capillaire accentuée.

WINTERNITZ et coll. ont montré que la vascularisation des parois artérielles au cours de l'artériosclérose était souvent augmentée et que la conséquence en était la survenue de microhémorragies à l'intérieur même de la paroi vasculaire. ce qui pourrait expliquer pour une part les processus destructeurs qui minent l'intima et la média lors de l'évolution des lésions.

A ce propos, des auteurs (BABIN R., BEAUVIEUX J., COUSTOU F., VITTE G., et LEGER H.) ont étudié les lésions des artères apparaissant au cours de l'athéromatose provoquée chez le poulet et le lapin ; ils ont remarqué que des dérivés flavoniques des citrus avaient la propriété de s'opposer aux altérations de l'armature élastique des artères, dans ces conditions d'expérience (en

même temps que se produisait d'ailleurs une baisse notable de la cholestérolémie). Ils avancent même que les dérivés flavoniques utilisés se comportent comme la vitamine trophique du tissu élastique : et ils se demandent si, parallèlement aux modifications de la substance fondamentale de type élastine mises en évidence au niveau des artères n'existeraient pas au niveau des capillaires des modifications d'une substance de nature voisine, présente entre les cellules endothéliales de la paroi capillaire, ce qui permettrait d'expliquer certaines variations de perméabilité et de résistance capillaires associées aux lésions d'athéromatose.

- Les varices

L'étroite interdépendance physiologique entre la pression veineuse et la pression capillaire explique l'accroissement de la fragilité capillaire en cas d'hyperpression veineuse ; l'hyperpression veineuse ne suffit d'ailleurs pas à faire apparaître les varices et d'autres facteurs entrent en jeu : il existe probablement une dystonie du système veineux, peut-être en rapport avec des modifications de la substance fondamentale des fibrilles élastiques, et ces modifications seraient susceptibles d'être améliorées par la "vitamine P". L'action nettement constrictive du marron d'inde est bien connue, et celui ci a pu être considéré comme l'"ouabaine des veines".

Chez les variqueux, en station debout, la chute verticale du sang veineux provoque un reflux rétrograde, qui donne un véritable coup de bélier au niveau des capillaires, d'où distension du capillaire et extravasation oedémateuse possible (LOUVEL). En effet, la distension veineuse retentit sur "tous les plans veineux" et gagne enfin les capillaires intra-cutanés.

"L'oedème est le signe d'une souffrance des capillaires, de l'augmentation de leur perméabilité. Ces troubles entraînent la dermite, et altèrent peu à peu le tissu cellulaire sous-cutané, créant l'hypodermite". GERSON voit là une complication de la "dysharmonie vasculaire" qui comporte l'existence constante de troubles capillaires. Ces capillarites avaient été mises en lumière depuis longtemps (FAVRE ; GOUGEROT ; TOURAINE). Les lésions se manifestent souvent par des modifications épidermiques comme la dyskératose limitée péri-malléolaire (GERSON).

Il importe de tenter d'agir sur la membrane capillaire des variqueux, et les vitaminiques P pourraient ainsi jouer un rôle préventif contre l'oedème et d'une manière générale contre les troubles trophiques secondaires : en effet, les hémorragies intersticielles vraisemblablement diapédétiques semblent bien être le premier phénomène observé dans le processus qui aboutit à ces troubles trophiques : LERICHE y voyait de petits infarctus, pouvant relever autant de lésions vasculaires portant sur les capillaires, que de troubles vaso-moteurs (tant artériels que capillaires).

ou veineux), ou que de phénomènes allergiques éventuels. C'est ainsi que l'on a déjà proposé l'emploi de l'acide ascorbique dans ces cas avec des résultats excellents (de GRACIANSKI).

PARROT et Coll. ont mesuré la résistance capillaire de 35 malades atteints de varices idiopathiques, sans aucun oedème apparent : 22 fois, elle était abaissée. Chez 10 femmes enceintes, qui n'avaient pas de varices avant la grossesse, ils constatèrent 9 fois une résistance capillaire basse. Dans 20 cas d'ulcère variqueux, une fragilité capillaire fut découverte 18 fois. Il apparaît donc que les variqueux présentent une fragilité capillaire anormale, qu'il est possible de traiter par la vitamine P.

En clinique, d'une manière générale, les sujets porteurs de varices paraissent nettement réagir de façon heureuse à la thérapeutique vitaminique P (G. HERAUD).

3 - AU COURS DE CERTAINES AFFECTIONS ENDOCRINIENNES

- La résistance capillaire serait assez souvent abaissée dans l'hypopituitarisme l'insuffisance surrénale, et la maladie de Basedow.

- Au cours de la ménopause, il peut arriver lors de la période prévue des menstruations, que des ecchymoses se produisent spontanément avec facilité et la mesure de la résistance capillaire dans ces cas montrerait une fragilité marquée. Chez la femme, il peut exister aussi des hémorragies diverses offrant un rythme cataménial : elles sont alors généralement liées à une fragilité capillaire, parfois à de discrets troubles de la coagulation (Abaissement du taux de prothrombine, diminution de la résistance à l'héparine) ; On peut retrouver des signes d'hyperfolliculinémie, notamment des poussées de mastite, et un traitement à base d'hormone mâle et de corps jaune peut être mis en oeuvre en même temps que la vitamine P.

- Les vitaminiques P trouvent aussi leur indication thérapeutique dans les hémorragies complémentaires des règles (GRASSET).

- Le diabète a été particulièrement étudié au point de vue de la résistance capillaire :

Dans le diabète bien équilibré et non compliqué, la résistance capillaire se montre normale ou subnormale.

Par contre, dans le diabète compliqué d'artérite, de rétinopathie, ou associé à une hypertension, il est habituel de constater une fragilité capillaire assez importante. Parrot et ses coll. estiment qu'il est impossible de dire si les diabétiques bien équilibrés présentant une résistance capillaire basse sont plus exposés que les autres aux complications vasculaires ; en tout cas, la "vitamine P" répare cette fragilité capillaire du diabétique (RUDY, BEASER, SELIGMANN), et on peut alors penser que le risque de complications vasculaires est moins grand.

En ce qui concerne les rétinites diabétiques, GOSLIN et coll., LEWITT et Coll., PECK et MANN concluent à un échec de la "vitamine P".

Le produit L. 2197 a ici aussi une action favorable sur la fragilité capillaire.

Obs. N° 16

Avant traitement

50	++++
30	++

Après 15 jours de Tt (6 comp./Jour)

50	0
30	0

Obs. N° 31

Avant Tt

50	++
30	+

Après 15 jours de Tt à 6 comp./jour)

50	0
30	0

Obs. N° 19

Avant Tt

40	++
30	++
20	0

Après 10 jours de Tt par une vitamine P classique

...	+++
...	+++
...	0

Après 10 jours de Tt
par le L.2197 à 4 cp.
par J

...	+
...	0
...	0

4 mois après arrêt du Tt

...	++
...	+++
...	0

Donc, dans ce cas, une préparation vitaminique P classique a été sans effet tandis que le produit employé ici a eu un effet important et rapide, mais passager comme nous l'avions constaté précédemment

Obs. N° 5

Avant Tt

50	+++
30	+++
20	+

Après Tt de 15 jours à 6comp./jour

50	++
30	0
20	0

5 - AU COURS DES MALADIES ALLERGIQUES

Le syndrome aigu d'irritation avec vaso-dilatation et augmentation de la perméabilité capillaire, décrit par REILLY, ouvrirait déjà le vaste chapitre des modifications capillaires aux médiateurs chimiques.

La diminution de la résistance capillaire et l'augmentation de la perméabilité capillaire semble habituelle au cours des phénomènes allergiques et en général anaphylactiques. Ces modifications pourraient être la conséquence de l'action directe de l'histamine libérée au cours des processus allergiques, sur les vaisseaux capillaires.

DALE et RICHARD avaient déjà noté en 1918 que l'histamine provoquait une vaso-dilatation avec baisse de la résistance capillaire.

LEWIS montra ensuite l'intervention locale de l'histamine sur la microcirculation par sa description du phénomène de la triple réponse.

En clinique humaine, les anomalies de la résistance capillaire et de la perméabilité sont fréquentes et se font généralement dans le sens d'une diminution pour la première et d'une augmentation pour la seconde :

- Dans l'oedème angioneurotique, dont le type clinique est l'oedème de Quincke, la perturbation fondamentale associe un blocage de la circulation capillaire et une augmentation de la perméabilité de l'endothélium.

- En 1959 dans sa thèse, MEYER a étudié la perméabilité capillaire chez 30 malades allergiques, par la méthode de LANDIS : sur ces 30 malades, 19 présentaient de l'urticaire, ou de l'oedème de Quincke, 8 un rhume des foins, et 3 un asthme aux poussières : Il constate une augmentation constante de la perméabilité capillaire, que le malade soit en crise ou non. Il retrouve d'ailleurs ce trouble chez des sujets témoins après injection d'un libérateur d'histamine

Les antihistaminiques semblent jouer un rôle de protection chez quelques uns de ces malades vis à vis des effets de l'histamine sur le capillaire, par blocage des récepteurs sensibles à l'histamine. HALPERN et LAUBSCHER pensent que les antihistaminiques ont la propriété d'augmenter la résistance capillaire.

- Dans l'eczéma, la résistance capillaire est assez souvent abaissée : SCHABER et DELBARRE ont traité avec succès des eczémateux par la "vitamine P". Cette vitamine aurait surtout une action antiexsudative au cours de l'eczéma suintant (La dyshydropse constituerait une bonne indication des vitaminiques P).

- On peut rapprocher de ces cas la chute de la résistance capillaire observée dans le choc, qu'il soit d'origine anaphylactique ou non. Pour LESTRADET, le retour à la normale de cette résistance capillaire serait un argument de bon pronostic. Des études cliniques de H. PREVOST sur le choc opératoire ont montré l'intérêt d'un traitement préventif par l'association des vitamines C et P.

- D'ailleurs, expérimentalement certains produits vitaminiques P ont une action protectrice vis à vis des effets de l'histamine, sans qu'ils puissent être cependant considérés comme des antagonistes de l'histamine.

6 - CERTAINES INTOXICATIONS s'accompagnent d'une fragilité capillaire, qu'il y ait ou non apparition de purpura : BORBOLIE, GORRIE, HORNE, SCARBOROUGH l'ont noté dans l'intoxication par l'arsenic.

La thérapeutique vitaminique P peut donc rendre service dans les hémorragies liées à l'emploi de médicaments comme les arsénobenzènes, et aussi les sels d'or les salicylates ; dans ces cas, l'association de la "vitamine P" à la vitamine K de synthèse semble préférable pour THIERS.

7 - CERTAINES FORMES D'ASTHENIE ET EN GERIATRIE

Dans la conception de SCARBOROUGH, on note que l'avitaminose P s'accompagnerait en dehors des algies des membres, d'une asthénie : plusieurs auteurs ont retrouvé cette asthénie chez un certain nombre de sujets présentant une résistance capillaire basse.

Des mesures de la résistance capillaire ont été pratiquées de manière systématique chez des personnes apparemment saines, ou des malades consultant en Médecine Générale pour des motifs variés :

- BROWN and Coll. retiennent 60 sujets à résistance capillaire basse sur 580 examens.

- PARROT et Coll. trouvent 15 cas de fragilité capillaire accentuée sur un groupe de 258 sujets.

- Le Professeur JUSTIN BESANCON observe 65 cas de fragilité capillaire notable sur 340 patients ayant consulté pour des raisons diverses.

Ces auteurs n'ont noté comme pathologique, parmi ces personnes qui avaient une résistance capillaire basse, qu'une asthénie inexpiquée :

- 8 fois sur 60 pour BROWN.

- presque constamment dans les 15 cas de PARROT.

- 20 fois sur 65 pour JUSTIN BESANCON ; chez 10 de ces malades asthéniques, fut entreprise la saturation par les vitamines C et P : 7 fois avec succès sur les troubles présentés, et 3 échecs.

La fragilité capillaire découverte chez des sujets sains peut être le résultat d'une infection focale discrète ou indécélable (FRANKE) ; d'autres auteurs pensent qu'il s'agit là d'un état constitutionnel.

Chez le vieillard, la résistance capillaire s'abaisse : d'une façon générale, il semble bien qu'une médication anti-fragilité capillaire puisse être avantageusement utilisée en Gériatrie (POMERANZE).



LA FRAGILITE CAPILLAIRE EN PATHOLOGIE DIGESTIVE

A - EN PATHOLOGIE HEPATIQUE

En pathologie hépatique et notamment dans le syndrome hémorragique et oedémateux des cirrhotiques, il existe une fragilité capillaire marquée dans nombre de cas. L'exagération de la perméabilité capillaire est un des facteurs des divers mécanismes qui concourent à la répartition anormale de l'eau, et qui sont à l'origine de perturbations circulatoires et de la formation d'oedèmes.

Invoquées de longue date, étudiées par FIESSINGER et SANDOR ces anomalies capillaires ont pu être explorées de façon plus précise grâce à l'épreuve de Landis utilisée en 1951 par F. DARNIS : un accroissement de la perméabilité des capillaires avec fuite de l'eau et des protéines a été ainsi constatée dans divers cas comportant tous une atteinte certaine des fonctions du foie.

- Dans les hépatites aiguës virales, il existe une augmentation de la perméabilité capillaire en période d'ictère; à la guérison, cette anomalie disparaît.

- Au cours des ictères rétentionnels purs, l'épreuve de Landis s'est révélée généralement normale, alors qu'elle devient pathologique quand la cholostase dure et que les fonctions hépatiques s'altèrent.

- Dans les cirrhoses avec épanchement, la fuite de l'eau et des protéines est portée à son maximum, indiquant une altération importante de la perméabilité des capillaires.

Un certain parallélisme est apparu entre ces anomalies de la perméabilité capillaire et les tests d'insuffisance fonctionnelle du foie (DARNIS) :

Des critiques peuvent être émises quant à l'interprétation des résultats d'une épreuve qui est pratiquée sur un bras, et quant à l'ex-

trapolation de ces résultats à la circulation portale. D'autre part, on peut avancer que si l'augmentation de la perméabilité capillaire joue un grand rôle dans la formation de l'oedème, les liquides épanchés doivent contenir une assez forte proportion de protéines, ce qui n'est généralement pas le cas des ascites, ni des oedèmes cirrhotiques.

Mais il a pu être constaté que le liquide d'ascite, pauvre en protéides, est cependant "plus riche en albumine que le simple ultrafiltrat de sang" (FAUVERT).

D'autre part, ayant observé que l'ascite contient plus d'albumine que le liquide d'oedème périphérique, FAUVERT conclue à l'existence d'une perméabilité capillaire augmentée dans le territoire porte.

Les altérations capillaires sont indiscutables dans beaucoup de cirrhoses, et elles pourraient jouer un rôle dans la pathogénie du syndrome hémorragique chez ces cirrhotiques. Ces altérations peuvent être multiples :

- elles peuvent siéger au niveau des vaisseaux de la sous muqueuse gastrique qui sont gorgés de sang au point de former de véritables lacs sanguins, dont la paroi est épaisse et l'endothélium tuméfié (HARVIER et MAISON).

- Ce peuvent être des ruptures capillaires (méiopragie de rupture de N. FIESSINGER).

- ou des dilatations capillaires (méiopragie de dilation de M. LOEPER). Ces anomalies seraient ainsi susceptibles de conditionner aussi bien des hémorragies minimes que des accidents cataclysmiques : elles seraient dues à des carences vitaminiques C et P et peut être aussi à l'intoxication par des dérivés métaboliques tels la tyramine.

Quoiqu'il en soit, même si ces facteurs ne sont pas déterminants, ils interviennent à coup sûr au titre d'association et sont une circonstance aggravante que l'on doit considérer dans la survenue d'un syndrome hémorragique et oedémateux des cirrhotiques.

Pour HERNANDO, CH. RICHET, la cirrhose est apparue comme le type de l'affection pluricarentielle, et le syndrome sanguin relèverait des avitaminoses K, C et P.

Une augmentation de la perméabilité capillaire ou une diminution de leur résistance observée chez un cirrhotique serait donc une indication thérapeutique de la "vitamine P", administrée à titre préventif des accidents hémorragiques, en association avec les autres vitamines (C et K).

L. BINET, P. TANRET, et LAEDERICH ont recommandé le citron (jus et zeste) en vue du traitement de l'ascite cirrhotique, après avoir observé l'action diurétique de ce fruit (et cette action diurétique peut être attribuée à la présence d'acide ascorbique et de vitamine P).

CHIRAY, LAVOLLAY et MASCHAS ont traité une cirrhose alcoolique avec purpura par un extrait flavonique d'écorce d'orange et obtenu une action diurétique avec disparition du purpura.

D'autres corps vitaminiques P ont pu être dès lors proposés dans le même but, avec des résultats variables. La rutine, en particulier, est venue renforcer l'arsenal thérapeutique anti-hémorragique chez les cirrhotiques (SIGUIER) parallèlement à la vitamine K qui garde sa place.

Le L. 2197 a été essayé chez plusieurs cirrhotiques et a fait disparaître la fragilité capillaire constatée chez ces malades.

Obs. n° 32 : Cirrhose éthylique, sans ascite, sans signes hémorragique.

Avant traitement

50	++
----	----

Après Tt de 15 jours à 6 comp/j

50	+
----	---

Obs. n° 43 : Homme de 43 ans, cirrhose éthylique bien compensée :

Avant Traitement

40	+++
30	++
20	+

Après 10 j. de Tt
à 4 comp/j

40	++
30	+
20	0

Après 15 j. de Tt

40	+
30	<u>+</u>
20	0

Obs. n° 16 : Cirrhose ascitique avec diabète, pas de syndrome hémorragique :

Avant Traitement

50	++++
30	++

Après 15 j. de trait. (6 comp/j)

50	0
30	0

Obs. 42 - Echec chez un malade de 56 ans présentant une cirrhose ascitique avec oedème, sans syndrome hémorragique.

B - EN PATHOLOGIE GASTRO-INTESTINALE

En dehors des hémorragies des cirrhotiques, il existe des hémorragies digestives qui peuvent être dues, en partie ou en totalité, à des altérations des capillaires sanguins :

- soit, que l'étiologie de cette hémorragie soit connue, et la carence vitaminique P (intriquée à une carence vitaminique C ou non) génératrice de troubles capillaires ne joue ici qu'un rôle accessoire, mais aggravant dans la détermination du syndrome hémorragique.

- soit, que l'hémorragie soit cryptogénétique et la fragilité capillaire peut alors constituer le facteur primordial (J.P. SOULIER a observé 38 fois une fragilité capillaire isolée sur 490 cas de syndromes hémorragiques divers).

Plus de 1/5 des hémorragies digestives ne fait pas sa preuve et sur 3 de ces hémorragies essentielles, on compte une hématémèse et deux méloenas :

- Dans ces cas, les examens multipliés demeurent négatifs. Parfois, la gastroscopie ou l'examen de la région incriminée au cours de l'intervention chirurgicale, ou l'examen de la pièce d'autopsie montrent seulement une congestion ou un oedème diffus ou localisés, des zones de suffusion sanguine, des plages purpuriques, qui pourraient être l'expression d'une fragilité capillaire.

Histologiquement, en l'absence de toute lésion muqueuse, il peut exister un oedème plus ou moins important, localisé ou diffus infiltré ou non d'hématies, qui lacère superficiellement le choriop, ou plus profondément jusque la sous séreuse (LAMBLING, et coll) mais l'examen microscopique peut rester aussi négatif, et il faut admettre l'existence d'hémorragie en nappe, par érythrodiapédèse, décrites déjà par CRUVEILHIER, comme le rappellent MOUTIER et CORNET sous le nom "d'hémorragies gastriques par exhalation".

L'hémorragie par érythrodiapédèse constituerait donc la base même du processus lésionnel : elle serait la conséquence d'une stase et d'une surcharge des capillaires veineux provoquées par de brusques courts circuits vasculaires mettant en relation directe artérioles et veinules (au moyen des shunts artério-veineux), par le jeu des divers sphincters. Un brusque dérèglement de l'équilibre circulatoire de l'organe serait à l'origine de ce processus : ce déséquilibre vasculaire pourrait procéder d'un mécanisme comparable à celui des

lésions hémorragiques observées par REILLY et ses élèves lors de l'excitation du sympathique, ce trouble pouvant, soit rester localisé à un segment ou à un organe de l'appareil digestif, soit déborder sur les organes voisins, soit s'étendre encore au delà. L'existence de ces hémorragies purement vasomotrices pourrait expliquer la négativité des explorations en particulier chirurgicales car certaines lésions hémorragiques congestives sont essentiellement éphémères (LAMBLING, J.J. BERNIER, D. COLONNA).

Il n'est donc pas impossible de penser qu'en augmentant la résistance capillaire par la "vitamine P" associée ou non à la vitamine C, on puisse prévenir certaines hémorragies ou éviter leur aggravation, et en tout cas rendre des services soit comme traitement d'appoint soit comme traitement à visée étiopathogénique.

- En 1937, ZACHO a rapporté la guérison d'une colite ulcéreuse par administration de "vitamine P".

- En 1941, VACEK a amélioré deux colites ulcéreuses et hémorragiques par administration intraveineuse d'une vitamine P.

- MASCHAS et LAVOLLAY ont vu disparaître une hémorragie intestinale de cause indéterminée sous l'influence de la catéchine (1944).

- LAMBLING et PARROT ont observé un malade qui présentait des hémorragies digestives à répétition : sa résistance capillaire était abaissée. Un traitement par l'acide ascorbique et la catéchine fit disparaître les troubles.

Nous avons mesuré la résistance capillaire de nombreux malades atteints d'affections digestives diverses : hernie hiatale, ulcère gastro-duodénal, diverticulose, triade de Saint, colites, en particulier quand l'anamnèse nous révélait la notion d'hémorragies digestives récentes ou anciennes. La fréquence des fragilités capillaires ainsi découvertes nous est apparue notable, il est possible que des hémorragies surviennent chez certains sujets lors de véritables oranges vaso-moteurs et que la résistance revienne à la normale en dehors de ces épisodes aigus.

Certains auteurs pensent que le mécanisme vaso-moteur vu précédemment pourrait aussi jouer un rôle dans nombre d'hémorragies compliquant par exemple d'authentiques ulcères gastroduodénaux (LAMBLING et coll).

Parmi diverses affections digestives, nous avons découvert parfois une fragilité capillaire plus ou moins importante : un traitement par le L. 2197 a permis généralement un retour de la résistance capillaire à la normale.

Obs. n° 12 - Ulcus gastrique : hématomèse récente de moyenne importance.

Résistance capillaire

Après traitement de 10 jours
à 6 comprimés par jour.

Temps	Pression en cm Hg	Pétéchies
45	40	+++
45	30	+++
45	20	+

...	++
...	+
...	0

Obs. n° 45 - Ulcère duodénal ancien, anémie à 2,5 millions sans cause reconnue

40	++
30	+
20	+

Après 10
jours de Tt
à 4 comp/j

+
0
0

Obs. 52 - Sigmofidite diverticulaire, pas de syndrome hémorragique

40	+++
30	++
20	+

Après 10 jours
à 4 comp/j

40	+
30	+
20	0

Obs. n° 44 - Rectite amibienne, rectorragies, épreintes. Traitement amoebicide de contact associé au L. 2197 (4 comp/j.)

Avant traitement

Après 10 jours de Tt
rectorragies moindres

Après 20 jours de Tt
Rectorragies disparues

40	++++
30	+++
20	++

+++
++
+

+
0
0

Obs. n° 20 - Malade de 27 ans. Gastrectomie en 1961 pour une gastrite hémorragique a présenté ensuite une diarrhée chronique avec dénutrition.

Actuellement rectorragies de sang rouge de nature indéterminée. La résistance capillaire est basse.

50	+++
35	++

Après 10 jours de Tt
à 6 compt/j

0
0

Le traitement par le L.2197 amène la disparition des rectorragies en même temps que la résistance capillaire redevient normale.

Chez 3 malades suivis pour rectotolite hémorragique et rectite hémorragique, la mesure de la résistance capillaire en dehors des poussées de la maladie, a révélé une fragilité capillaire très importante.

Obs. n° 2 :

Avant Traitement

30	++++
25	+++
20	++
15	+

Après Tt de 12 jours
4 comp/j

+
0
0
0

1 mois après arrêt
du Tt

±
0
0
0

Obs. n° 4

Avant traitement

35	++++
30	+++
20	+

Après 25 j. de Tt
à (4 c/j)

++
0
0

1 mois après arrêt
du Tt

+++
+++
±

Obs. n° 27 :

Avant Traitement

Après 10 jours de Tt
(4 c/j)

1 mois 1/2 après
arrêt du Tt

40	++++
30	+++
20	+

++++
++
0

++
+
+

Chez ces 3 malades, la fragilité capillaire constatée a été, dans l'ensemble, bien améliorée par le L.2197 mais ici aussi, l'amélioration ne persiste que tant que dure l'administration du médicament : pendant la période où on a suivi les malades, il n'y a eu aucune rectorragie.

CHEZ LES MALADES ATTEINTS D'HEMORROIDES

Les troubles de la résistance capillaire sont fréquents.

PARROT a constaté 14 fois sur 20 une baisse de cette résistance capillaire.

MAC GRAW trouve 10 cas de fragilité capillaire chez 15 malades présentant des hémorroïdes.

Nous avons la même proportion de résistance capillaire abaissée chez les malades hémorroïdaires que nous avons vu : environ un patient sur deux présente une fragilité capillaire accentuée. Mais, lors de la crise douloureuse d'anite hémorroïdaire congestive, si l'on mesure la résistance capillaire directement sur la muqueuse anale, à l'aide d'une pipette adaptée à l'angiostrorromètre de PARROT, on voit généralement survenir des pétéchies très facilement et une véritable suffusion hémorragique peut être provoquée lors de cette manoeuvre : la fragilité capillaire semble donc presque constante au niveau de la muqueuse elle même, au cours de l'épisode aigu, et il y a parfois discordance avec les chiffres relevés au niveau de la peau de la région sous claviculaire, qui peuvent être normaux.

Par contre, en dehors de la crise hémorroïdaire congestive et douloureuse, quand la muqueuse anale a un aspect normal à l'anuscopie, les chiffres de la résistance capillaire mesurée sur la muqueuse sont du même ordre de grandeur que ceux notés au niveau de la région cutanée sous claviculaire.

La crise d'anite hémorroïdaire paraît donc intimement liée à un trouble circulatoire des micro-vaisseaux, et doit pouvoir bénéficier des médications générales d'activité vasculaire : l'Intrait de Marron d'Inde est employé depuis longtemps dans les crises hémorroïdales aiguës. La routine a été introduite plus récemment dans ce domaine.

Pour notre part, nous avons essayé le L.2197 chez plusieurs malades venus consulter pour des troubles d'origine hémorroïdaire, et notamment pour des crises d'anite congestive et douloureuse. Nous avons prescrit le médicament même quand la résistance capillaire cutanée se révélait normale ou seulement un peu abaissée.

Nous n'avons pas retenu les observations des malades pour lesquels les phénomènes signalés étaient accompagnés ou compliqués de notables lésions locales (tels que volumineux prolapsus ou thromboses importantes) qui nécessitaient un traitement local associé et par conséquent rendaient difficile l'appréciation de l'activité de la médication donnée par voie générale.

Obs. n° 54 :

Monsieur P... vient consulter pour des douleurs anales intenses et des rectorragies de sang rouge survenant après les selles : ces symptômes sont apparus une semaine auparavant et durent malgré la prise d'un médicament à base de routine. Le malade souffre et craint l'examen clinique qui s'avère négatif, l'anuscope est introduit avec beaucoup de difficultés pendant un court instant et laisse entrevoir une muqueuse anale rouge violacée.

La résistance capillaire se montre basse et l'on donne au malade 4 comprimés par jour de L. 2197.

- Après 7 jours de traitement, le malade revient à la consultation : les douleurs ont disparu, et il persiste seulement des sensations de picotements et de pesanteurs de l'anus; par contre, les rectorragies continuent, à un rythme cependant moins grand; la fragilité capillaire n'est pas encore réparée. Mais l'anuscopie est, cette fois, pratiquée aisément : la muqueuse anale semble bien moins congestive. On passe à une dose quotidienne de 6 comprimés.

- 1 semaine plus tard, le malade se présente à la consultation : il est souriant et ne se plaint plus de rien si ce n'est de quelques rectorragies minimales après certaines selles. Localement l'examen endoscopique ne décèle plus qu'une hémorroïde de 5 heures et il est pratiquée à ce niveau une injection sclérosante. La résistance capillaire a repris ses valeurs normales.

Avant Traitement

Après 7 jours de Tt

1 semaine après
à 6 c/j

40	++
30	+
20	+

++
+
0

+
0
0

- 8 jours après l'arrêt du traitement, le malade se sent très bien : les signes fonctionnels ne se sont pas reproduits, ni les rectorragies.

- Cette observation est démonstrative : le L. 2197 a eu une action triple : atténuation puis guérison des signes fonctionnels, disparition des rectorragies, et retour à la normale de la résistance capillaire.

Dans d'autres observations, l'activité du produit a été aussi manifeste, parfois plus rapide, parfois seulement partielle sur les troubles observés. Sur 10 malades, on note 2 échecs de la thérapeutique par le L. 2197 et 8 résultats très bons ou bons.

- Action sur la fragilité capillaire :

L'activité du produit est à ce sujet identique à celle constatée chez les groupes de malades vus précédemment : la fragilité capillaire disparaît, ou est très améliorée.

Obs. n° 53 -

Avant traitement

Après 7 jours de Tt à 4 comp/j

40	++
30	+
20	0

...

...

...

0
0
0

Obs. n° 11

Avant traitement

Après 15 jours de Tt à 4 com/j

45	++++
30	+++
20	+++
15	0

...

...

...

...

++
+
0
0

- Action sur les signes fonctionnels

L'action du produit sur les douleurs semble notable et assez rapide.

- 1er cas : un malade vient consulter pour une douleur anale particulièrement intense avec épreintes et faux besoins : il a déjà été traité pour des hémorroïdes, mais n'avait pas subi jusqu'à présent de crise aussi aigue. L'examen montre une anite rouge, intense, sans thrombose visible. On prescrit le L. 2197 à la dose de 6 comp/j. Le malade est revu une semaine après, et déclare avoir été soulagé dès le 2è jour du traitement : l'endoscopie devenue facile, on entreprend alors la sclérose du bourrelet hémorroïdaire découvert.

- 2è cas : un autre consultant souffre de la région anale, il a déjà utilisé sans succès des médicaments tant localement que par voie générale. L'examen montre une anite hémorroïdaire importante avec papillite.

En même temps que l'on conseille au patient de cesser toute autre thérapeutique, on donne 6 comprimés de L. 2197 quotidiennement. Les douleurs s'estompent progressivement pour disparaître le 4è jour et l'on peut pratiquer dès lors la sclérose dans de bonnes conditions.

- 3è cas : un patient vient consulter pour des dysesthésies de la marge de l'anus. L'anamnèse révèle des rectorragies anciennes. L'examen montre une marge anale normale et l'endoscopie est négative : la muqueuse anale est seulement un peu rouge. La résistance capillaire est normale.

- 10 jours de traitement par le L. 2197 amènent une rétrocession des troubles et la muqueuse anale reprend une coloration normale.

- Action sur les rectorragies :

Obs . 53 - Monsieur B... consulte pour des rectorragies de sang rouge survenant après chaque selle depuis plusieurs jours : il ne signale aucun signe fonctionnel. La résistance capillaire est basse. L'examen montre seulement une anite hémorroïdaire peu intense. Un traitement par le L. 2197 amène la guérison au bout d'une semaine : les rectorragies ont disparu et la résistance capillaire est normale.

Obs. n° 60 : Mme T. consulte pour des rectorragies persistant après une semaine de traitement à base de routine : un bourrelet hémorroïdaire est noté à l'endoscopie. La résistance capillaire est normale.

On donne le L. 2197 à raison de 6 comprimés par jour. Une semaine après, la malade revient : les rectorragies ont cessé et lo-

calement l'anite semble améliorée. On commence néanmoins le traitement sclérosant.

Obs. n° 61 - Une autre patiente présente à l'anuscopie une muqueuse anale rouge, oedématiée et saignotante, avec plusieurs microthromboses : on prescrit 6 comprimés par jour de L. 2197. Après une semaine de traitement, les rectorragies ont cessé et localement l'oedème de la muqueuse a régressé.

Dans l'ensemble, le produit L. 2197 semble donc avoir une action bienfaisante tant sur le syndrome douloureux de la crise d'anite hémorroïdaire que sur le syndrome hémorragique, la guérison est parfois rapide, parfois lente mais presque tous les malades bénéficient au minimum d'une amélioration qui facilite les examens endoscopiques et permet d'entreprendre un traitement local plus actif comme la sclérose.

Cette thérapeutique se révèle simple et toujours bien tolérée : elle met d'autre part le malade à l'abri des réactions secondaires à l'emploi de crèmes ou de suppositoires parfois irritants.

Ces résultats confirment ce qui est déjà connu des produits d'action vitaminique P dont l'effet est le plus souvent favorable chez de tels malades et parfois d'une surprenante rapidité.

CONCLUSIONS

54 malades consultant pour des motifs variés de Médecine générale et de Gastro-entérologie, chez lesquels la mesure de la résistance capillaire a révélé une fragilité capillaire accentuée, ont été traités par un nouveau produit de synthèse d'action vitaminique **P** : l'Ethyl-2-hydroxy-4-benzoyl-3-benzofuranne.

La fragilité capillaire constatée a disparu chez 41 malades et diminué chez 10 autres malades, il y a eu 3 échecs :

- soit 75 % de résultats favorables,
- 18 % de résultats partiels,
- et 7 % d'échecs.

Les doses moyennes utilisées ont varié de 400 à 600 mg par jour (4 à 6 comprimés) données pendant 7 à 10 jours.

Les effets favorables durent environ 15 à 20 jours après l'arrêt du traitement, dont une reprise à intervalles réguliers permet de maintenir l'heureuse influence.

Les indications thérapeutiques de ce produit sont celles de la vitamine **P** :

- Nous avons en particulier réduit une fragilité capillaire découverte chez 4 malades soumis aux anticoagulants de synthèse et nous pensons avoir diminué ainsi le risque hémorragique.

- En pathologie digestive, dans 3 cas de rectites et de rectocolite hémorragiques, associées à une fragilité capillaire intense en dehors des poussées de la maladie, le médicament a été administré par cures successives de 15 jours pendant plusieurs mois : la résistance capillaire est revenue à la normale et l'on n'a noté aucune hémorragie rectale pendant cette période.

- 10 malades consultant pour des crises d'anite hémorroïdaire douloureuse et congestive ont vu leurs troubles améliorés par la médication, parfois rapidement facilitant ainsi les examens endoscopiques et permettant d'entreprendre éventuellement une sclérose hémorroïdaire dans de bonnes conditions.

oOo

Vu le Président de Thèse :

Professeur M. CONTE

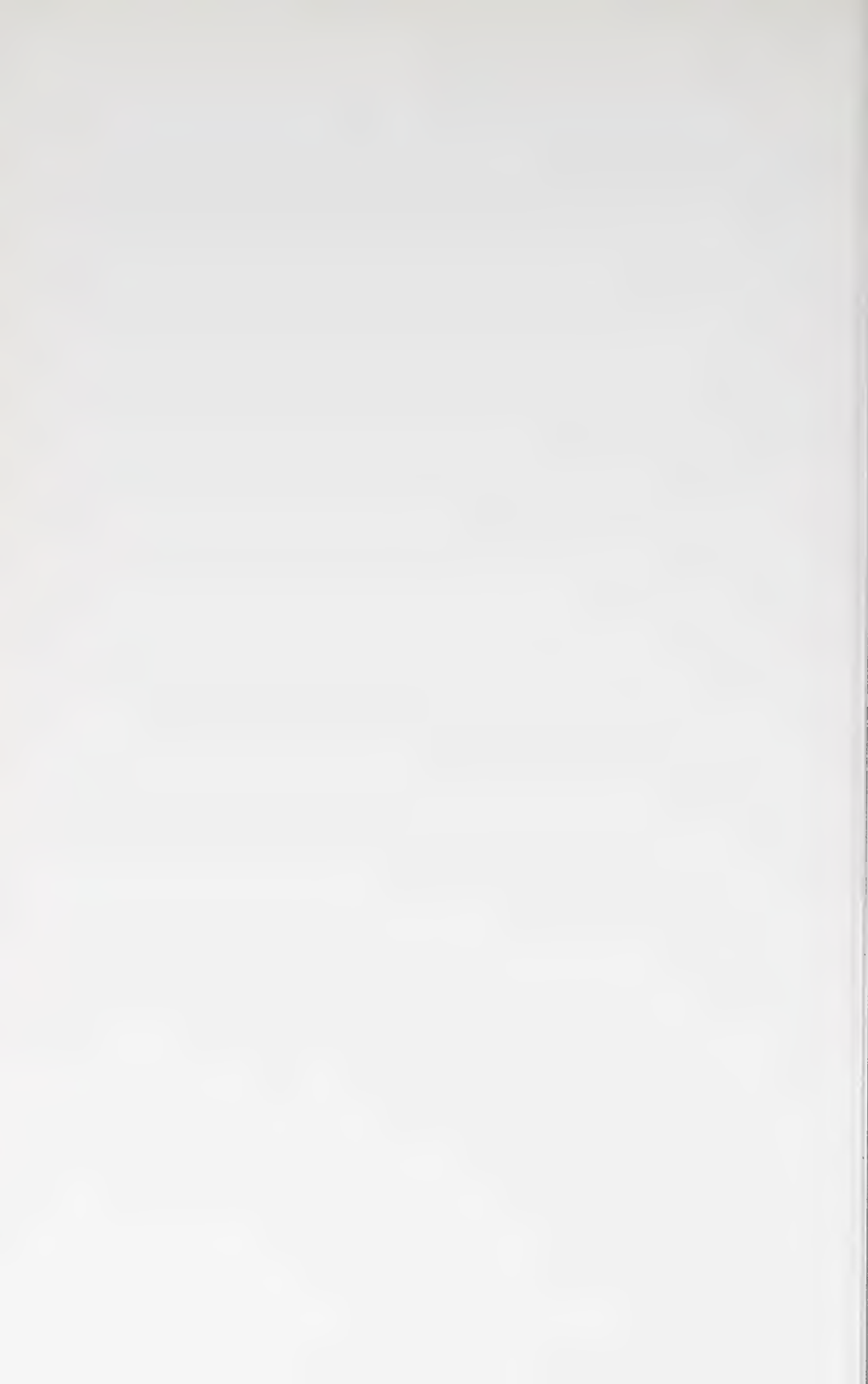
Vu le Doyen de la Faculté :

Professeur G. CORDIER

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE



BIBLIOGRAPHIE

ARMENTANO L., BENSATH A., BERES T., RUSZNYAK S. et SZENT GYORGYI -

Deutsch. Med. Wochenschr., 62, 1325, 1936.

BOGDANSKY C. -

Pouvoir réducteur des jus de fruits en relation avec leur valeur antiscorbutique. Ann. Biol. Franç. 33, 427, 1957.

BORBELY F. -(von)

Munchen Med. Wochenschr, 77, 886, 1930.

BOYD T. E. -

Clin. Med. 52, 157, 1945.

CHAMBERS and ZWEIFACH -

Intercellular cement and capillary permeability.
Physiol. Rev. ; 27, 436, 1947.

DALE RICHARD -

The vasodilatation of histamine and some other substances.
Journ. of Physiol. 52, 110, 1918.

DURAND Cl. H. -

Prévention des hémorragies capillaires au cours des traitements par les anticoagulants de synthèse.
Semaine médicale professionnelle 20 oct. 1959. n° 112 ;
401, pages 939-941.

DUSSY J. -

Contribution à l'étude de la fragilité capillaire au cours de quelques syndromes cardio-vasculaires.
Thèse 1953.

FARQUHAR M.G., WISSIG S.L. and PALADE G.E. -

Glomerular permeability. Ferritin transfer across the normal glomerular capillary wall.¹
J. Exp. Med. 113, 47, 1961.

FAUVERT, CACHERA, DARNIS, ALAGILLE -

Oedèmes et perturbations circulatoires en pathologie hépatique.
Flammarion.

GALMICHE P. -

Résistance et perméabilité capillaires et vitamine P.
Thèse Paris 1945.

GOETHLIN G.F. -

Lab. Clin. med. 18, 484, 1933.

HERAUD G. -

Vitamine C et facteurs vitaminiques P.
Rev. du Praticien, 1er déc. 1961.

HOUSSET -

Exploration des capillaires sanguins.
E.M.C.

LANDIS E.M. -

Capillary permeability and the factors affecting the composition of capillary filtrate.
Ann. N ; Y ; As. Soc. 46, 793, 1946.

LAVOLLAY -

Structure et rôle fonctionnel de la vitamine P.
Actualités Scientifiques et industr. 1943.

LECOQ R. -

Les vitamines.
1959, Doin éditeur.

LEGER H., BABIN R., BEAUVIEUX J., COUSTOU F. -

Action de certains dérivés flavoniques et de leurs chélates sur l'armature élastique des artères au cours de l'athéromatose provoquée chez le poulet et le lapin.
Soc. Franç. de Thérapeutique et de Pharmacodynamie
Paris 15 juin 1960.

LOUVEL J. -

Les varices.

Encyclopédie Médico-chirurgicale.

MAC GRAW J. Y. -

Etude de la régulation de la résistance capillaire.

Thèse Laval 1958.

MAZEYRAT J. -

Etude de la résistance capillaire chez le sportif.

Monographie de l'I.N.S. 1955 Série A n° 8.

MENECHINI P. et PAVERO A. -

Association de vitamines vasoprotectrices à la thérapie anticoagulante indirecte.

Minerva Med. Turin, vol. 50, n° 38, p. 1415-1419.

MERLEN J. F. -

Signification de la mesure de la résistance capillaire en clinique.

Angéiologie n° 4, juillet 1957, p. 8-9.

MEYER A. -

Etude de la perméabilité capillaire au cours des syndromes allergiques expérimentaux et cliniques.

Thèse Med. Paris 1959.

PARROT J. L. et LAVOLLAY J. -

Compt. rend. Soc. Biol. 138, 82, 1944.

PARROT J. L., GALMICHE P. et COTEREAU H. -

Compt. rend. Soc. Biol. 139, 496, 1945.

PARROT J. L., GALMICHE P. et DUSSY J. -

La fragilité capillaire en pathologie humaine.

Angéiologie 8 n° 3, mai 1956, p. 9-14.

ROSKAM J. -

Compt. rend. Soc. Biol. 104, 321, 1930.

SCARBOROUGH H. -

Observations on the nature of vitamine P.

Biochem. J. 39, 271, 1945.

SZENT GYORGI A. -

Methoden zur herstellung von citrin.

Zeit. physiol. chemi. 1938.

THIERS H. -

Les vitamines.

Masson éditeur, 1956, p. 400-409.

ZWEIFACH B. W. -

Physiologie de la barrière vasculaire sanguine.

Angéiologie n° 2, mars 1962, p. 9-16.

ZWEIFACH B. W. -

General principles governing the behavior of the microcirculation.

Am. J. Med. 23, 684-696, 1957.

